
THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Robert, Jean, François BREYNAERT

Interne des Hopitaux de Paris

né le 22 mars 1921, à Dunkerque

Présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 1951

ETUDE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE D'UN ANTICOAGULANT *Le Dicoumarol acétate d'éthyle*

Président : M. Camille LIAN, Professeur

IMPRESSIONS DU VAL D'OSNE
5, rue du Val-d'Osne
SAINT-MAURICE

1952

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Robert, Jean, François BREYNAERT

Intérne des Hopitaux de Paris

né le 22 mars 1921, à Dunkerque

Présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 1951

ETUDE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE D'UN ANTICOAGULANT *Le Dicoumarol acétate d'éthyle*

Président : M. Camille LIAN, Professeur

IMPRESSIONS DU VAL D'OSNE

5, rue du Val-d'Osne

SAINT-MAURICE

1952



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYENS HONORAIRES :
MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT, GUILLAIN, HARVIER, HARTMANN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OMBRÉDANNE, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN LÉON BINET.
Membre de l'Institut.

ASSESEUR JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	DELARUE (A.).
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.).
Carcinologie	OBERLING (C.).
Chimie médicale	OLONOVSKI.
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine ...
	Salpêtrière
	Cochin
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	BROCC.
Clinique de cardiologie	CADENAT.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	MONDOR.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire...	QUÉNU.
Clinique de la tuberculose	MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique de neuro-chirurgie	DONZELOT.
Clinique de puériculture	FÈVRE (M.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	MONOD (R.).
Clinique des maladies du sang	BERNARD (Et.).
Clinique des maladies du système nerveux.	PETIT-DUTAILLIS.
Clinique des maladies infectieuses	LELONG.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DEGOS (R.).
Clinique gynécologique	CHEVALLIER.
Cliniques médicales.....	ALAJOUANINE.
	DEBRÉ (R.).
	MOLLARET.
	DELAY.
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	FUNCK-BRENTANO (P.).
Clinique médicale propédeutique	LIAN.
	MOREAU (R.).
	LAROCHE (G.).
	BÉNARD (H.).
	JUSTIN-BESANÇON
	P. VALLÉRY-RADOT.

MM.

Cliniques obstétricales	LANTUÉJOL.
Clinique ophtalmologique	LÉVY-SOLAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LACOMME (M.).
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel) ...	VELTER.
Clinique psychiatrique infantile	AUBIN (A.).
Clinique rhumatologique	RICHET.
Clinique stomatologique	HEUYER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	COSTE (F.).
Clinique thérapeutique médicale	DECHAUME.
Clinique urologique	SÉNÈQUE.
Embryologie	CHABROL.
Génétique	FEY.
Histoire de la médecine et de la chirurgie..	GIROUD.
Histologie	LAMY (M.).
Hygiène et clinique de la première enfance.	MOUQUIN (M.).
Hygiène et médecine préventive	CHAMPY.
Médecine du travail	CATHALA.
Médecine légale	JOANNON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	DESOILLE.
Pathologie chirurgicale	PIÉDELIÈVRE.
Pathologie exotique	GALLIARD.
Pathologie expérimentale et comparée	DE GAUDART D'ALLAINES.
Pathologie médicale	LAVIER.
Pathologie et thérapeutique générales	LEMAIRE.
Pharmacologie et matière médicale	BARIÉTY (M.).
Physiologie	DE GENNES.
Physique médicale	HAZARD.
Radiologie médicale	BINET (Léon).
Technique chirurgicale	STROHL.
Thérapeutique	DESGREZ (Henri).
	MOULONGUET.
	TURPIN.

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRE DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

MM.

Anatomie	CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch.
Anatomie pathologique	DEBEYRE (J.).
Bactériologie	DELMAS.
Biologie médicale	M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS.
Chimie médicale	Pr. s. ch.
Dermato-Syphiligraphie	BUSSEY (F.).
Histologie	FASQUELLE.
Hydrologie	NEVOT (A.).
	BOURLIÈRE (F.).
	ETTORI (J.), Pr. s. ch.
	JAYLE (M.F.), Pr. s. ch.
	SCHAPIRA (G.).
	N...
	BULLIARD (H.).
	COUJARD.
	DESCLAUX.
	DEBRAY.

MM.

Hygiène	{	BOYER.
	}	DEPARIS.
Médecine légale	{	DEROBERT.
	}	GAULTIER (J.).
Neurochirurgie		N...
Neurologie		DE SÈZE.
	{	GRASSET (J.).
	}	LEPAGE (F.).
Obstétrique	{	MAYER.
	}	MERGER (R.).
	}	RAVINA (J.).
	}	VARANGOT.
Ophthalmologie	{	OFFRET.
	}	DESVIGNES (P.).
Oto-rhino-laryngologie	{	HALPHEN (E.). Pr. s. ch.
	}	MADURO (R.).
Parasitologie		BRUMPT, L. C.
Parasitologie coloniale		CHABAUD.
	{	ABOULKER (P.).
	}	BAUMANN (J.).
	}	GOSSET (J.).
	}	HUGUIER
	}	LAURENCE (G.).
	}	LÉGER.
Pathologie chirurgicale	{	OLIVIER (Cl.).
	}	PADOVANI.
	}	POILIEUX (M.).
	}	ROUX.
	}	RUDLER.
	}	VERNE (J.-M.).
Pathologie expérimentale		MERKLEN.
	{	BERNARD (J.).
	}	BOUDIN (G.).
	}	CASTAIGNE (P.).
	}	CONTE (M.).
	}	DECOURT.
	}	DOMART (A.).
	}	DREYFUS (Gilbert).
Pathologie médicale	{	FAUVERT.
	}	HAMBURGER.
	}	KOURILSKY.
	}	MILLIEZ (P.).
	}	PERRAULT (M.).
	}	RAMBERT (P.).
	}	THIEFFRY (St.).
	}	TURIAF (J.).
Pédiatrie	{	LAPLANE.
	}	MARIE (Julien).
	{	CHEYMOL.
	}	Pr. s. ch.
Pharmacologie	{	LÉVY (M ^{me} J.).
	}	Pr. s. ch.

Physiologie	}	BARGETON.
		PARROT.
		DOGNON.
Physique médicale	}	Pr. s. ch.
		DJOURNO.
		GOUGEROT.
Psychiatrie		BARUK (H.).
Psychiatrie infantile		MICHAUX (L.).
Stomatologie		CHAPUT (M ^{me} A.).
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.		BROUET.
Urologie		KUSS (R.).

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*),
GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

		MM.
		AMELINE.
Clinique chirurgicale	}	MÉNÉGAUX.
		PATEL.
		SICARD.
		BOULIN.
		BROUET.
		CACHERA.
Clinique médicale	}	GARCIN.
		HAGUENAU.
		LENÈGRE.
		MARCHAL.
		SOULIÉ (E.).
Clinique obstétricale	}	DIGONNET.
		ECALLE.
Clinique ophtalmologique		RENARD.
Clinique urologique		COUVELAIRE (R.).

		MM.
Secrétaire de la Faculté	}	J. MOREL.
Secrétaire adjoint		M ^{lle} CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en chef		Docteur A. HAHN.
		M ^{lles} DUMAITRE,
Bibliothécaires	}	GOICHON,
		LAURENT.
		LE NOIR (G.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

le DOCTEUR PIERRE BREYNAERT

*qui a su par son exemple m'inspirer le goût
d'une médecine vraiment humaine.*

A MON BEAU-PÈRE

le DOCTEUR GEORGES DETIS

*dont la conscience professionnelle est un
exemple pour moi.*

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

en témoignage de mon affection.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CAMILLE LIAN

Professeur de la Clinique Médicale de la Pitié

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

*qui nous a fait le très grand honneur de
présider cette thèse et de nous permettre de la
réaliser dans son service.*

Hommage très respectueux et reconnaissant.

A NOS JUGES

A NOTRE MAITRE
le DOCTEUR FRED SIGUIER
Médecin des Hôpitaux

*qui nous a inspiré le sujet de ce travail et
nous en a facilité la réalisation. En témoignage
de notre profond attachement.*

Au DOCTEUR J.-J. WELTI
Médecin assistant des Hôpitaux

*qui nous a constamment guidé au cours de
notre travail clinique. Avec toute notre recon-
naissance.*

A MADEMOISELLE D. QUIVY
Docteur-es-Sciences
chargée de recherches au C.N.R.S.
Chef de travaux à l'Ecole des Hautes Etudes

*qui a mis si souvent à notre service sa compé-
tence dans le domaine de la coagulation
sanguine, tant au point de vue théorique
qu'expérimental. Hommage de respectueuse
gratitude.*

Au DOCTEUR M. PIETTE
Docteur-es-Sciences, Docteur en Médecine
Pharmacien de la Pitié

*qui nous a ouvert son laboratoire, nous a initié
à la technique biologique. Qu'il veuille bien
accepter nos remerciements les plus cha-
leureux.*

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Externat :

Monsieur le Professeur agrégé JACQUES DECOURT
Monsieur le Professeur HENRI GOUGEROT
Monsieur le Professeur Jean CATHALA
Monsieur le Docteur Roger CATTAN
Monsieur le Professeur PIERRE MOLLARET
Monsieur le Professeur MAURICE LAMY
Monsieur le Professeur agrégé GILBERT-DREYFUS

Internat :

Monsieur le Docteur JEAN PARAF
Monsieur le Professeur agrégé RAOUL KOURILSKY
Monsieur le Professeur MARCEL LELONG
Monsieur le Professeur JEAN CATHALA
Monsieur le Professeur CAMILLE LIAN
Monsieur le Professeur agrégé GILBERT-DREYFUS
Monsieur le Professeur agrégé ROBERT LAPLANE
Monsieur le Docteur ROGER CATTAN

Monsieur le Docteur MARCEL AUSSANAIRE
Monsieur le Docteur MARCEL JOSEPH

INTRODUCTION

La thérapeutique anticoagulante a pris, ces dernières années, un développement considérable avec l'introduction dans la pharmacopée de l'héparine et du dicoumarol. Si ses indications sont actuellement assez bien codifiées (essentiellement : la prévention et le traitement des thromboses), nous ne possédons pas encore l'anticoagulant idéal, possédant les qualités définies par I. S. WRIGHT en 1949 (87) :

- une activité satisfaisante par voie orale, sans signes d'intolérance digestive,
- une action rapide,
- une posologie standardisée,
- une toxicité faible, avec une large zone de sécurité entre les doses thérapeutiques et toxiques,
- une activité de durée limitée, se terminant rapidement après l'arrêt du traitement,
- un test de surveillance simple et efficace, pouvant être pratiqué par le médecin lui-même, voire par le malade,
- un prix de revient peu élevé.

Le dicoumarol-acétate d'éthyle (que nous désignerons désormais sous le vocable plus simple de Tromexane) nous a semblé, bien que ne possédant pas toutes ces qualités, être un réel progrès dans ce sens. Il a en effet sur le dicoumarol l'avantage d'une élimination plus rapide, évitant le risque d'accumulation qui fait le gros danger de cette thérapeutique. Son efficacité est tout aussi grande; elle est en outre plus rapide. Malgré tout, il continue à demander une surveillance attentive. C'est sur cette surveillance que nous voudrions particulièrement insister au cours de cette étude. Une grande partie de notre travail expérimental a été consacrée à la recherche de méthodes de contrôle plus sûres que la mesure du temps de Quick.

La surveillance de nos malades par le temps de Quick seul n'est pas suffisante. Des accidents thrombotiques, des hémorragies peuvent survenir chez des malades ayant des taux de prothrombine maintenus entre 20 et 30 %, taux soignant de sécurité, terme contre lequel mes maîtres le Professeur LIAN et le Docteur SIGUIER se sont déjà vivement

élevés (38). Il nous a semblé qu'avec des techniques plus précises, nous pouvions arriver à surveiller beaucoup plus efficacement nos malades. En particulier, l'épreuve de tolérance à l'héparine *in vitro* nous paraît être un test absolument indispensable au contrôle de la thérapeutique anticoagulante.

Après un bref rappel historique des recherches ayant abouti à la synthèse du tromexane et un exposé des techniques que nous avons utilisées, nous nous proposons d'étudier :

- dans une première partie, les propriétés chimiques et biologiques du tromexane; les résultats de nos recherches personnelles y seront consignés;

- dans une deuxième partie, figureront les résultats de notre expérimentation clinique.

Nous tenons à remercier spécialement les Etablissements GEIGY, qui nous ont fourni gracieusement le produit nécessaire à ce travail.

HISTORIQUE

Les bases de la thérapeutique anticoagulante synthétique remontent aux travaux de RODERIK (1931) et de QUICK (1937), qui, à l'occasion d'une maladie hémorragique survenant chez le bétail nourri de fourrage avarié, montrèrent que ce syndrome était dû à une chute du taux de prothrombine. En 1940, CAMPBELL et ses collaborateurs isolèrent de ces fourrages le dicoumarol, qui s'avéra, par ses propriétés antivitaminiques K, responsable des accidents.

Ce corps put être reproduit synthétiquement et fut introduit dans la thérapeutique en 1941 par ALLEN et ses collaborateurs. Il possède sur l'héparine l'avantage d'être peu coûteux et de pouvoir être administré par voie buccale. Mais il présente des inconvénients : son action n'apparaît qu'après 48 heures et son pouvoir accumulatif risque d'entraîner des hémorragies graves, extrêmement difficiles à arrêter. Ces faits incitèrent les chercheurs à découvrir un corps voisin plus soluble, et de ce fait plus rapidement actif et plus vite éliminé. C'est ainsi qu'ont vu naissance la phényl-indane-dione et le tromexane.

— La phényl-indane-dione, étudiée par J.-P. SOULIER et GUÉGUEN (66-24), puis par LÉVY-SOLAL et son école (34), agit plus rapidement que le dicoumarol. On observe un léger effet 12 heures après l'absorption de la dose initiale, l'action maximum étant atteinte en 48 heures. La cessation du traitement ramène le taux de prothrombine à la normale en 48 heures. Ce médicament, assez bien toléré, semble moins actif que le dicoumarol, mais n'est pas dépourvu d'inconvénients. On peut en effet observer des éruptions scarlatiniformes, du purpura. Ces troubles, attribués à des accidents de capillarite cutanéomuqueuse, peuvent être corrigés par l'adjonction au traitement d'esculoside (GLEV) (22), et ce dernier composé, paradoxalement, accentue l'hypoprothrombinémie. Signalons encore la polyurie, la polydypsie, la sécheresse de la bouche, accusés par les malades. Parmi les effets secondaires importants de ce médicament, il faut enfin noter la coloration rouge-orangé

des urines, risquant de masquer une hématurie possible, ce qui n'est pas sans importance.

— Quant au tromexane, il fut synthétisé par ROSTICKY, puis étudié sur le plan expérimental par PETRACEK. Les premiers essais cliniques furent faits par KUBIK et REINIS à la clinique du Professeur PRUSIK, de Prague. Ces travaux furent repris ensuite en Suisse, au point de vue clinique par DELLA SANTA et BICKEL, au point de vue expérimental par PULVER et VON KAULLA. Enfin, en France, à la clinique de mon maître, le Professeur LIAN.

NOS TECHNIQUES

1) Mesure du temps de Quick.

Nous employons la technique habituelle :

- 4,5 cm³ de sang sont recueillis sur 0,5 cm³ d'une solution d'oxalate de sodium à 0,1 M., puis centrifugés;
- des tubes à coagulation sont placés au bain-marie à 37°; ils contiennent chacun 0,1 cm³ du plasma à étudier;
- on y ajoute 0,2 cm³ de thromboplastine calcifiée. Cette dernière est préparée en mettant en suspension 0,60 g de poudre de cerveau humain desséché dans 10 cm³ d'eau distillée, puis portée au bain-marie à 45° pendant 15 minutes. La solution est ensuite centrifugée à faible vitesse; le liquide trouble résultant est ensuite mélangé à parties égales avec une solution de chlorure de calcium à 0,02 M;
- un chronographe est déclenché au moment même du mélange. Le tube est légèrement agité; la lecture se fait lorsqu'apparaît le premier filament de fibrine;
- les mesures sont effectuées en double ou en triple;
- un plasma témoin est mesuré dans les mêmes conditions. pour vérifier l'activité de la thromboplastine;
- le pourcentage de prothrombine est calculé en rapportant le résultat sur une courbe étalon.

2) Test de tolérance à l'héparine "in vitro".

Nous avons surtout utilisé la technique première manière de J.-P. SOULIER (68). Actuellement, nous employons la technique telle qu'elle fut modifiée par SOULIER lui-même (71) :

- 10 cm³ exactement de sang sont recueillis sur 1 cm³ de mélange de Wintrobe desséché; le flacon est retourné plusieurs fois.
- Le sang est centrifugé 5 minutes à 2.600 tours (on centrifuge en même temps le sang du témoin et celui du malade).

- Nous employons habituellement deux tubes :
 le premier contient 0,5 cm³ de solution calcique
 (CaCl₂ à 1,11 g/400),
 le deuxième renferme une unité d'héparine (0,5 cm³
 de la même solution calcique, mais héparinée à
 1/2500).
- Les deux tubes sont portés au bain-marie à 37°. On
 ajoute dans chaque tube 0,5 cm³ du plasma à étudier;
 le chronographe est déclenché au moment du mélange,
 arrêté au moment de la coagulation totale (les qualités
 de gel doivent permettre de renverser le tube).
- Les résultats sont comparés à ceux que fournit le témoin.

3) Technique Bertrand-Quivy.

Ce procédé d'étude de la coagulation (3-53) comporte une représentation graphique bilogarithmique qui fournit des tracés linéaires faciles à comparer entre eux.

La coagulation d'un plasma dilué au 1/10^e est étudiée en présence de concentrations géométriquement décroissantes de thromboplastine.

- Le sang est citraté au 1/20^e de son volume, à l'aide d'une solution à 9 % de citrate de soude. Il est centrifugé 20 minutes à 3.000 tours et le plasma soigneusement décanté.
- Tous les essais sont effectués en double.
- Dans des tubes de pyrex de 0,9 cm de diamètre intérieur et de 3 cm de longueur, on introduit successivement :
 0,8 cm³ de solution calcique (1,024 g de Cl₂Ca anhydre et 7,5 g de ClNa par litre),
 0,8 cm³ d'eau physiologique,
 0,2 cm³ de solution de thromboplastine,
 0,2 cm³ de plasma.

Nous avons utilisé comme thromboplastine de la poudre de cerveau humain desséché, préparé selon le procédé de Quick et conservé à la glacière :

à 0,6 g de poudre sont ajoutés 0,2 cm³ de solution d'oxalate de sodium à 1 % et 9,8 cm³ d'eau physiologique. L'ensemble est mis à macérer au bain-marie à 37° pendant 15 minutes, puis centrifugé pendant 10 minutes à 3.000 tours.

On considère que 1 cm³ du liquide opalescent surnageant correspond à 60 mg ou 60.000 gammas de poudre. Cette solution-mère sert à préparer les dilutions suivantes :

- | | | | |
|---------------------------------|---|----------------------------------|-------------------------------------|
| 2 cm ³ solution-mère | + | 2 cm ³ eau physiolog. | = sol. A, dont |
| | | | 0,2 cm ³ = 6.000 gammas. |
| 2 cm ³ solution A | + | 2 cm ³ eau physiolog. | = sol. B, dont |
| | | | 0,2 cm ³ = 3.000 gammas. |

2 cm ³ solution B	+ 2 cm ³ eau physiolog. = sol. C, dont 0,2 cm ³ = 1.500 gammas.
2 cm ³ solution C	+ 2 cm ³ eau physiolog. = sol. D, dont 0,2 cm ³ = 750 gammas.
2 cm ³ solution D	+ 2 cm ³ eau physiolog. = sol. E, dont 0,2 cm ³ = 375 gammas.

— Le moment où l'on ajoute dans les tubes les 0,2 cm³ de plasma est noté par déclenchement du chronographe; les tubes sont retournés et placés au bain-marie à 37°. Le chrono est arrêté au moment où la gélification complète est obtenue.

Les temps étant déterminés pour chaque concentration de thromboplastine employée (le plus souvent, trois concentrations suffisent), on les reporte sur un papier commercial à double échelle logarithmique : les concentrations en abscisses et les temps en ordonnées. Les points expérimentaux s'inscrivent habituellement sur une droite affectée d'une certaine pente. Dans les tubes contenant les plus fortes concentrations de thromboplastine (6.000 et 3.000), on constate assez souvent l'identité des temps de coagulation : ces points se trouvent alors sur une horizontale correspondant au temps de prothrombine de Quick.

4) Technique de Sternberger.

Outre les deux procédés précédemment décrits, qui appartiennent au groupe des techniques en un temps, nous avons utilisé une des méthodes dites en deux temps. Ces dernières présentent l'avantage d'exprimer uniquement l'hypoprothrombinémie éventuelle; au contraire, les protocoles du premier type peuvent refléter à la fois l'altération du taux de prothrombine et celle du ou des activateurs¹ de la thrombinoformation.

Parmi les différentes techniques préconisées, qui dérivent pour la plupart de celle qu'ont initialement proposée WARNER et ses collaborateurs (80), nous avons préféré celle de STERNBERGER (72-73). Outre sa relative facilité, elle présente l'avantage d'éliminer, par un traitement à l'alcool éthylique, l'antithrombine et l'héparine. Une étude critique de la méthode, effectuée en collaboration avec M^{re} D. QUIVY (55), nous a montré, d'une part sa sensibilité très satisfaisante, d'autre part l'influence nulle d'un apport d'héparine (que l'anticoagulant soit injecté, ou ajouté *in vitro* au plasma).

TECHNIQUE

a) Défibrination.

Nous l'avons réalisée en utilisant du plasma citraté ou oxalaté, auquel était ajouté, non pas la solution de thrombine

1. Ces activateurs sont diversement dénommés dans la littérature : Agglobuline de Ware et Seegers, facteur V d'Owren, etc...

telle que la prépare STERNBERGER, mais un produit standardisé¹ dont nous préparions extemporanément une solution dans l'eau physiologique. 3 cm³ de plasma et 1,5 cm³ de thrombine (correspondant à 1,5 mg) sont laissés en contact environ 10 minutes; le caillot est ensuite enlevé par le procédé de la baguette de verre. Le liquide recueilli contient, outre l'antithrombine et la prothrombine, une partie de la thrombine ajoutée; celle-ci est rapidement inactivée par l'antithrombine présente.

b) *Thrombinisation et inactivation de l'antithrombine par l'alcool.*

Du liquide précédent, dit liquide A, on prélève 1,5 cm³, puis on ajoute successivement :

- 3,5 cm³ d'alcool éthylique à 25 % dans l'eau physiologique,
- 2,25 cm³ d'alcool éthylique à 50 % dans l'eau physiologique,
- 0,6 cm³ de lait de femme (à titre de thromboplastine),
- 0,15 cm³ de chlorure de calcium à 0,2 M.

On agite soigneusement après addition de chaque réactif.

c) *Dilutions.*

On considère que, dans le liquide B ainsi obtenu, la transformation prothrombine-thrombine est achevée en 20 minutes.

- 4 cm³ de B + 1 cm³ de diluant (alcool à 25 % dans l'eau physiologique), soit C.
- 1 cm³ de C + 1 cm³ de diluant, soit D.
- 1 cm³ de D + 1 cm³ de diluant, soit E.
- 1 cm³ de E + 1 cm³ de diluant, soit F.
- 1 cm³ de F + 1 cm³ de diluant, soit G.

Les solutions C, D, E, F et G correspondent respectivement aux concentrations suivantes :

	C	D	E	F	G
— en plasma initial :	10	5	2,5	1,25	0,62 %
— en plasma thrombinisé :	80	40	20	10	5 %

(Des 7 concentrations utilisées par STERNBERGER, nous n'en avons donc utilisé que 5 et parfois 3, éliminant alors les solutions C et G).

d) *Les mesures des temps de coagulation.*

Les mesures des temps de coagulation, à la température du laboratoire, sont alors exécutées de la façon suivante :

On prépare tout d'abord une série de tubes à hémolyse contenant 0,2 cm³ de plasma normal. Dans chacun des tubes est introduit 0,2 cm³ d'une des solutions C, D, E, F ou G. On considère comme temps 0 le moment où le tube, obturé par le ponceau, est retourné afin d'assurer un mélange correct.

1. Nous remercions les Etablissements Roche de Bâle, Parke et Davis de Londres, qui nous ont gracieusement fourni les quantités de thrombine nécessaire.

A l'apparition d'une masse importante de fibrine, le chrono est arrêté, donnant le temps de coagulation. Nos essais sont toujours contrôlés par un essai sur un plasma témoin, bien que STERNBERGER trouve cette précaution inutile, la « fraîcheur » du lait d'une part, les différences de température de l'air ambiant, d'autre part, nous paraissant pouvoir influencer les résultats.

e) *Représentation graphique.*

Les résultats sont portés sur un graphique à coordonnées bilogarithmiques, les concentrations en abscisse, les temps en ordonnée. On obtient de cette manière un tracé linéaire; des coordonnées arithmétiques nous donneraient une hyperbole équilatère.

5) **Techniques comportant l'emploi d'Ac-globuline.**

Désirant, au cours de cette étude, envisager l'action du tromexane sur des facteurs de la coagulation autres que la prothrombine, nous avons été amenés à pratiquer :

- le temps de Quick,
- la méthode Bertrand-Quivy

sur des plasmas contenant un excès de facteurs accélérateurs de la conversion de prothrombine en thrombine. Nous avons choisi comme facteur accélérateur le sérum de bœuf, qui, selon SEEGER, est une source puissante d'Ac-globuline. Nous en préparons une solution suivant le protocole suivant (79) :

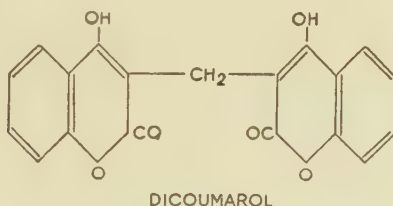
On recueille du sang de bœuf et on laisse coaguler. Une heure plus tard environ, le sang est centrifugé 20 minutes à 2.500 tours et le sérum recueilli. On ajoute ensuite du carbonate de baryum en poudre (200 mg pour 5 cm³ de sérum). On fait tout d'abord une pâte avec ce sel et une petite quantité de sérum; la totalité de ce dernier est ensuite ajoutée. Le tout est alors agité une dizaine de minutes à la température de la pièce; le carbonate de baryum est ensuite enlevé par centrifugation. Cette opération a pour but d'enlever la prothrombine restant dans le sérum. Celui-ci est alors pratiquement exempt de prothrombine. Conservé à la glacière entre —10° et —15° C, il reste pendant des mois une source puissante d'Ac-globuline.

PREMIÈRE PARTIE

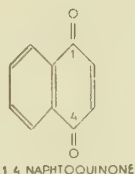
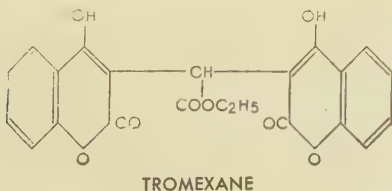
PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DU TROMEXANE

Constitution chimique ¹.

L'ester éthylique de l'acide di 3-3' (4-oxycoumarinyl) acétique, ou tromexane, est un corps synthétique de formule très voisine de celle du dicoumarol :



Il dérive de ce dernier par substitution du groupe ester acétique (—COO C₂H₅) à un H du groupe CH₂ réunissant les deux noyaux du dicoumarol.



1. Dans la littérature, le tromexane est encore désigné sous les noms de : pelentan, B.O.E.A. et D.E.A.

Comme le dicoumarol, il dérive donc de la naphtoquinone par doublement de la molécule de ce dernier (terme chimiquement incorrect, mais commode). Il s'apparente aux vitamines K1 et K2 naturelles (ces dernières répondent à la formule de la naphtoquinone, sur laquelle sont substitués en 3 des restes de carbures). La présence du groupement éthyle sur la chaîne unissant les deux noyaux du tromexane présente une certaine importance, puisque l'acide correspondant ne possède qu'une activité antivitaminique très réduite.

Propriétés physiques.

Le tromexane se présente sous forme d'une poudre micro-cristallisée, peu soluble dans l'eau; il existe sous deux formes de point de fusion très différent : l'un entre 151° et 153°, l'autre entre 176° et 179° C.

Dosage chimique.

Une technique a été mise au point par PULVER et VON KAULLA, permettant de doser le produit sur le sérum désalbuminé (51).

PRINCIPE

Le tromexane se combine à pH 6,0 avec la paranitraniline diazotée, pour former un colorant azoïque jaune, qui permet d'effectuer un dosage colorimétrique.

Une difficulté est créée par la désalbumination, les réactifs habituels entraînant une forte perte de tromexane. Il est cependant possible de désalbuminer par l'éther en milieu acide. Après évaporation du solvant, on retrouve la totalité du tromexane. La copulation avec la paranitraalbumine est facile, mais, le colorant formé étant insoluble dans l'eau, il doit être repris par le benzène; le dosage s'effectuera par photométrie; l'établissement préalable d'une courbe-étalon est nécessaire, car la loi d'absorption de Lambert-Beer n'est pas, dans ce cas particulier, tout à fait exacte.

MODE OPÉRATOIRE

a) Préparation du réactif azoïque.

On mélange et on laisse en contact 2 minutes :

2 cm³ de solution de paranitraniline :

paranitraniline	1 g
HCl N q.s.p.	100 cm ³

et 2 cm³ de nitrite de soude :

nitrite de soude	1 g
eau distillée q.s.p.	100 cm ³

— On ajoute ensuite 2 cm³ de solution d'urée :

urée	5 g
eau distillée q.s.p.	100 cm ³

— On complète à 20 cm³ avec de l'eau distillée au bout de 5 minutes. Le réactif peut être conservé 10 heures.

b) Dosage.

— Dans une ampoule à décantation, introduire :

sérum	1 cm ³
eau distillée	2 cm ³
HCl 2N	0,5 cm ³

— Agiter à deux reprises avec chaque fois 20 cm³ d'éther éthylique pendant 60 secondes.

— Evaporer les solutions étherées dans un Erlenmeyer à 60°. Dissoudre le résidu à chaud dans 2 cm³ de NaOH 0,01 N; ajouter 2 cm³ de solution d'acétate de soude (dans l'eau distillée à 10 %) et 2 cm³ d'acide acétique 0,01 N, puis 0,5 cm³ de réactif azoïque. Laisser 20 minutes à température ordinaire.

— Acidifier ensuite avec 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et verser dans une ampoule à décantation. Rincer à trois reprises avec 2 cm³ d'eau distillée. Mélanger la solution jaune obtenue avec 10 cm³ de benzène pendant 30 secondes; le colorant passe intégralement dans le benzène. Séparer la couche aqueuse et sécher le benzène coloré par addition d'une petite quantité de sulfate de sodium anhydre. Effectuer le dosage colorimétrique. Notons qu'il convient de ne pas travailler avec du sang hémolysé.

Cette méthode n'est valable que pour le sérum; on dose à la fois le tromexane actif et les produits de désintégration inactifs, habituellement éliminés par les urines. Nous ne possédons pas encore de technique de dosage séparé des produits actifs et inactifs, si bien qu'il est impossible de savoir si le tromexane est dégradé dans l'organisme ou, ce qui est moins vraisemblable, par le rein lui-même.

Il est intéressant de signaler que cette méthode de dosage est également applicable au dosage du dicoumarol, ce qui a permis à PULVER et VON KAULLA (51) d'effectuer des dosages comparés de la tromexanémie et de la dicoumarolémie.

Métabolisme.

PULTER et von KAULLA ont examiné, à intervalles réguliers, le sérum de lapins ayant ingéré une dose unique de 50 mg/kg, soit de tromexane, soit de dicoumarol.

La concentration maxima était obtenue plus vite avec le tromexane qu'avec le dicoumarol, mais elle était plus élevée pour ce dernier produit. Par contre, et ceci est important, la chute du taux sanguin se produit beaucoup plus tôt pour le tromexane que pour le dicoumarol.

A la 72^e heure, en effet, le tromexane a disparu du sérum, tandis que le taux de dicoumarol atteint encore la moitié de sa valeur maxima. 7 jours après l'absorption du dicoumarol, on en retrouve encore une quantité notable (fig. 1).

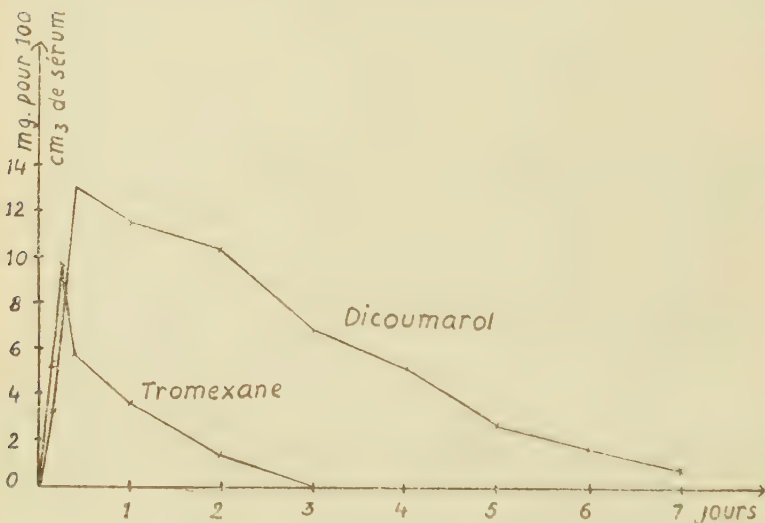


FIG. 1. — Résorption comparée du tromexane et du dicoumarol chez le lapin (d'après R. Pulver et K.N. Von Kaulla, J. Suisse de médecine, 78, 806 (1948)).

Le tromexane se résorbe donc beaucoup plus rapidement que le dicoumarol, et ceci en raison des différences de solubilité existant entre les deux produits.

Chez l'homme, PULVER et VON KAULLA ont obtenu des résultats analogues.

Expérimentation personnelle.

De notre côté, nous avons, avec le D^r PIETTE, pratiqué des dosages de tromexanémie chez l'homme après absorption d'une dose unique de 1.200 mg. de tromexane. Nous avons constaté que, chez nos sujets, le tromexane avait disparu dans un intervalle variant de 12 à 24 heures. Des variations individuelles

importantes ont été notées, comme on peut s'en rendre compte par les courbes suivantes (fig. 2) :

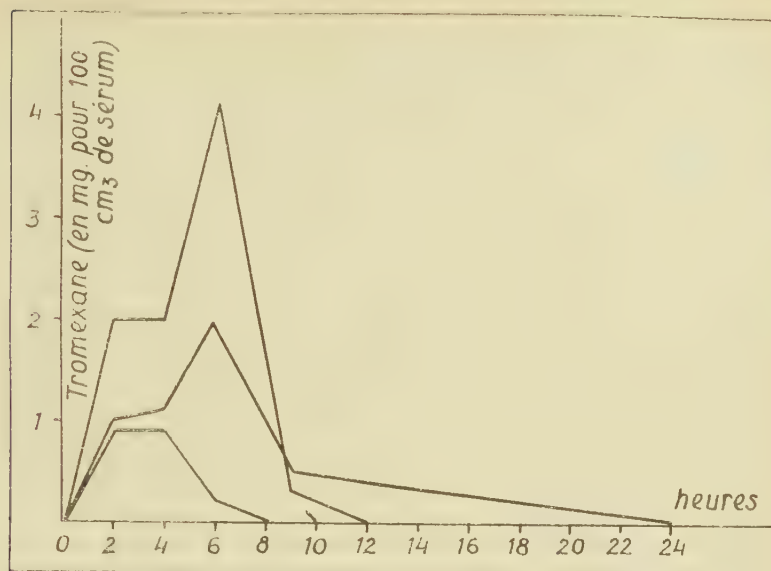


FIG. 2. — Dosages de la tromexanémie après absorption de 1.200 mg de tromexane.

PULVER et VON KAULLA ont ensuite montré (51) que la disparition du tromexane sanguin n'était pas liée à une accumulation du produit dans l'organisme, par exemple le foie, mais plutôt à son élimination. Ils ont étudié, en effet, les urines de leurs animaux d'expérience et ont prouvé que le tromexane s'éliminait, au fur et à mesure de sa disparition sanguine, sous trois formes :

- le tromexane lui-même,
- un acide tromexanique A, principale forme d'élimination, donnant la réaction colorée du tromexane et dénué d'activité antivitaminique K;
- un acide tromexanique B, donnant lui aussi la même réaction colorée, et également physiologiquement inactif.

Toxicité.

Avant tout emploi clinique, les premiers expérimentateurs ont tenu à étudier la toxicité du tromexane.

PETRACEK (d'après DELLA SANTA (13)) a soumis des souris, des rats et des lapins à des doses énormes de tromexane, allant jusqu'à 1.000 mg/kg (ce qui équivaut à environ 200 fois la dose normale); aucun phénomène toxique ne s'est produit, alors que pour le dicoumarol une dose de 750 mg/kg s'avère létale.

VON KAULLA et PULVER (77) ont de leur côté soumis des rats et des souris à de fortes doses de tromexane sans observer

de modifications pathologiques en dehors du foie. Après une dose quotidienne de 100 mg/kg, par voie digestive, amenant la mort des souris en 26 à 51 jours, le foie présentait une dégénérescence graisseuse plus ou moins marquée. Dans les mêmes conditions d'expérience, le dicoumarol tuait les animaux en 4 ou 5 jours. Les rats purent supporter une dose de 50 mg/kg de tromexane pendant 72 jours; sacrifiés 30 jours plus tard, le foie présentait des légions de dégénérescence graisseuse mais les reins étaient intacts.

HUECK (27), administrant des doses élevées de tromexane à des lapins et à des rats, constata que les noyaux des cellules hépatiques présentaient des phénomènes de caryorrhexis intense ainsi qu'une infiltration lymphoïde du tissu conjonctif. Ces altérations peuvent se développer et aboutir à une nécrose de certaines cellules hépatiques. Des lésions analogues furent observées dans le rein, mais beaucoup moins intenses. HUECK note de plus une dilatation des capillaires, surtout marquée dans le foie, moins nette dans les reins et les poumons. Dans la rate et les ganglions existait une dilatation des sinus. La perméabilité capillaire était augmentée et pouvait aboutir à de petites hémorragies.

Ainsi, le tromexane présente une toxicité plus faible que celle du dicoumarol; les doses toxiques sont de beaucoup supérieures aux doses thérapeutiques avec une marge de sécurité beaucoup plus large que celle du dicoumarol.

Mise en évidence de l'effet anticoagulant du tromexane par la mesure du taux de prothrombine.

A) EXPÉRIMENTATION CHEZ L'ANIMAL

1) Après absorption d'une dose unique.

Des données publiées par la littérature il ressort que le tromexane possède l'avantage d'agir plus vite sur le temps de QUICK que le dicoumarol, le retour de la prothrombine à la normale se produisant plus rapidement une fois le traitement interrompu.

On en trouve l'expression dans le travail de von KAULLA et PULVER (77). Ces auteurs, faisant ingérer une dose unique de tromexane à des lapins, constatent que l'action sur le taux de prothrombine débute dès la sixième heure et devient maximum en 24 à 48 heures. Mais surtout, et ceci marque une franche opposition avec le dicoumarol, la courbe des temps de QUICK ne se maintient pas en plateau, elle remonte immédiatement, dessinant dans son ensemble un V. Ceci fut observé quelle que soit la dose employée. Une seule exception est à signaler : pour 500 mg/kg, dose énorme que la plupart des lapins n'ont pas supportée. Pour cette dose, on observe un léger retard dans la remontée de la prothrombine, mais il n'y a pas, comme pour le dicoumarol, de plateau s'étalant sur une période de 6 à 8 jours. Pour des doses modérées, de l'ordre

de 5 à 12 mg/kg, se rapprochant des doses thérapeutiques, la remontée du taux de prothrombine se fait en 24 heures, constatation très satisfaisante.

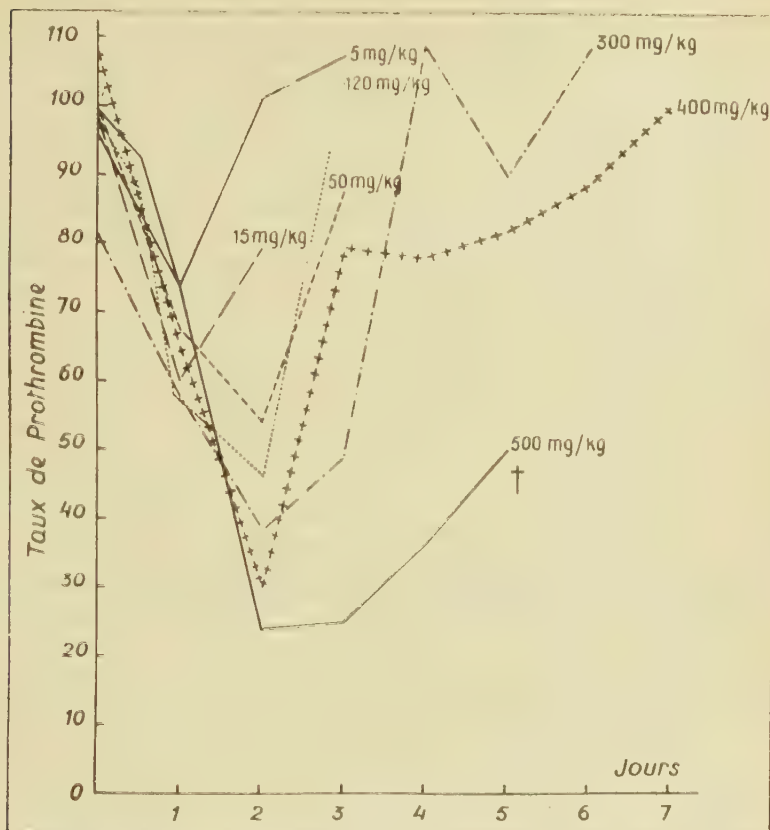


FIG. 3. — Variations du temps de Quick après absorption d'une dose unique, variable de tromexane (d'après von Kaulla et Pulver).

D'autres auteurs, en particulier CASTEX et ses collaborateurs (11) BURKE et WRIGHT (7-8), ont confirmé ces expériences.

2) Action de doses répétées de tromexane.

Il était intéressant de voir l'action de doses répétées de tromexane sur ce même temps de QUICK.

VON KAULLA et PULVER, opérant toujours chez le lapin à qui ils administrèrent chaque jour des doses de 15 à 20 mg/kg pendant 4 semaines et déterminant quotidiennement le temps de QUICK, ont prouvé que le danger d'accumulation n'était pas à craindre; le taux de prothrombine remonte en effet immédiatement après l'arrêt du traitement pour revenir à la normale en 48 heures. La même expérience a également montré l'avantage de doses fractionnées (en 2 prises quotidiennes

dans l'expérience) donnant une action plus régulière que la dose quotidienne unique.

Ces faits confirment les expériences de ROSICKY et PETRACEK, qui ont obtenu des résultats analogues avec des doses moins fortes et pendant un laps de temps plus court (59).



FIG. 4. — Comparaison entre les taux de prothrombine de lapins ayant ingéré une dose unique de 300 mg de tromexane ou de 50 mg de dicoumarol (d'après von Kaulla et Pulver).

B) EFFET DU TROMEXANE SUR LA PROTHROMBINE DE L'HOMME

Les études effectuées sur sang humain corroborent les résultats intéressants obtenus chez l'animal.

REINIS et KUBIK (57), qui furent parmi les premiers expérimentateurs du tromexane, ont constaté que, chez l'homme, des différences individuelles amènent des réponses variables à l'anticoagulant :

— chez les sujets répondant bien, une dose unique de 900 mg de tromexane commence à agir sur le taux de prothrombine au bout de 1 ou 2 heures et l'effet maximum est obtenu en 12 à 24 heures;

— chez les sujets rebelles, le tromexane ne commence à agir qu'après un intervalle de 4 à 8 heures, l'effet maximum, d'ailleurs moins marqué, n'étant obtenu qu'en 24 heures.

REINIS et KUBIK remarquent d'autre part que, lors des traitements prolongés, la suppression du tromexane est suivie d'une réascension rapide du taux de prothrombine, celui-ci retrouvant sa valeur normale en 2 à 6 jours après la fin du traitement.

BICKEL et DELLA SANTA (4) ayant soumis 10 malades à une dose unique de 600 mg de tromexane, ont constaté une légère chute du taux de prothrombine à la troisième heure. Le taux

minimum fut atteint en 12 à 24 heures. De même, ils confirmèrent la réversibilité rapide de l'hypoprothrombinémie provoquée par le tromexane, lors de traitements prolongés; le retour de la prothrombine à la normale se réalisa dans l'immense majorité des cas en 48 heures.

Pour DEUTSCH (15), l'action du tromexane sur le temps de QUICK commence à se manifester 6 heures après l'ingestion, et aboutit presque toujours à une diminution notable de la prothrombine à la dixième heure. DEUTSCH signale en outre une brève période d'hyperprothrombinémie pouvant apparaître d'une part avant la chute de la prothrombine, d'autre part après le retour à la normale de la prothrombine. Il observe également des variations individuelles en des proportions moindres que celles observées avec le dicoumarol; il insiste enfin sur la durée d'action, dépendant dans une certaine mesure de l'importance de la dose unique. Cependant les doses fortes, supérieures à 600 mg, ne provoquent pas de prolongation significative de l'action, ni d'accentuation dans l'intensité de l'hypoprothrombinémie.

Expérimentation personnelle.

Pour notre part, nous avons, avec le D^r PIETTE, déterminé la prothrombinémie chez des individus normaux de poids identique, après absorption d'une dose unique de 1.200 mg de tromexane. Nos résultats se rapprochent de ceux de DEUTSCH. Le taux minimum fut obtenu bien souvent en 8 à 12 heures. Voici figure 5 deux courbes illustrant nos résultats.

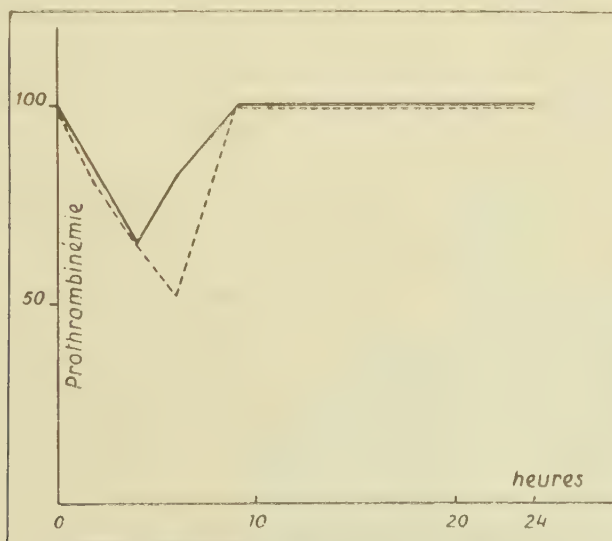


FIG. 5. — Hypoprothrombinémie provoquée chez l'homme par l'absorption d'une dose unique de 1.200 mg de tromexane.

Nous avons, d'autre part, recherché la relation existant entre la tromhexanémie et l'hypoprothrombinémie, et comparé les résultats obtenus avec ceux que donne le dicoumarol. Pour ce dernier, nous empruntons les résultats publiés par GIANELLA et VON KAULLA (20), il existe un net décalage, la chute de prothrombine ne coïncidant pas avec la concentration maxima de l'anticoagulant. Ceci montre que, pour agir, le dicoumarol doit être résorbé par le foie : il inhibe alors la synthèse de la prothrombine (fig. 6).

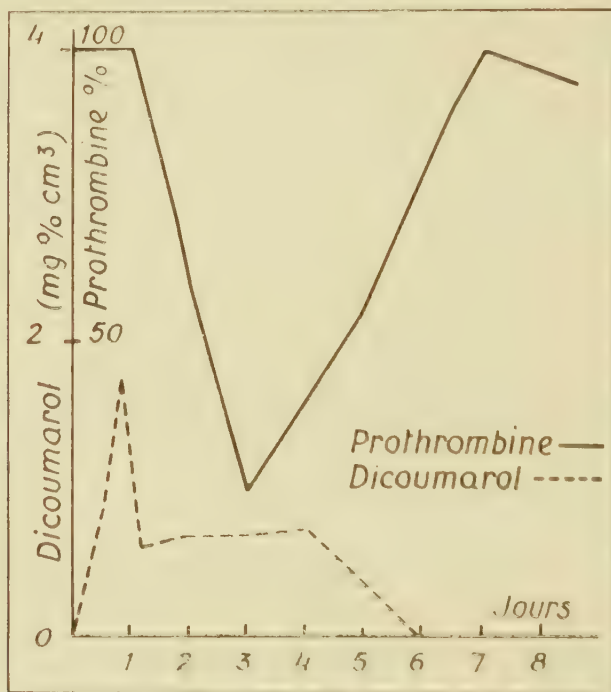


FIG. 6. — Courbe de prothrombine (Quick) et dicoumarolémie.

Il n'en est pas de même pour le tromexane. Voici nos résultats, qui se rapprochent de ceux de GIANELLA et VON KAULLA (20) :

Nous avons fait absorber à des sujets de poids identique 1.200 mg de tromexane et comparé le taux sanguin du produit et le temps de Quick. Comme on peut le voir par la figure 7, l'effet est beaucoup plus transitoire que pour le dicoumarol. L'élimination du médicament s'effectue certes rapidement, mais il est difficile de comprendre la raison d'une baisse quasi-immédiate (2 heures) de la prothrombine. Convient-il d'envisager une action directe du tromexane sur le mécanisme de la coagulation? On peut seulement formuler des hypothèses

car, ainsi que nous l'avons rappelé, le temps de QUICK ne mesure pas seulement le taux de prothrombine, mais encore tous les facteurs inhibiteurs et accélérateurs de la thrombinoformation. Nous n'avons pu malheureusement doser la prothrombine selon la méthode de STERNBERGER après absorption d'une dose unique de tromexane, mais comme nous le verrons plus loin, l'hypoprothrombinémie après administration de doses successives de tromexane se manifeste plus précocement par la méthode de QUICK que par la technique en 2 temps de STERNBERGER.

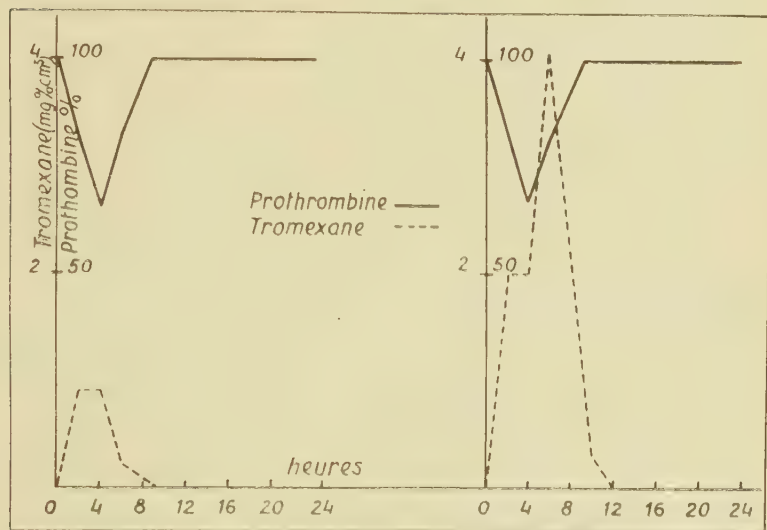


FIG. 7. — Courbe de prothrombine (Quick) et tromexanémie

Nous avons, d'autre part, administré le tromexane par fraction de 150 mg (dose totale 900 mg) à des sujets normaux. Dans ce cas, l'altération du taux de prothrombine (QUICK) ne s'est manifestée qu'après 18 heures. DEUTSCH (15), administrant également le tromexane par doses fractionnées, a cependant observé que la courbe des temps de prothrombine ne descendait pas plus lentement qu'avec une dose unique, mais les quantités administrées étaient nettement supérieures aux nôtres (600 mg au lieu de 150). La comparaison de ces résultats soulève donc la question d'un seuil qui doit être dépassé.

Lors des traitements prolongés par le tromexane, GIANELLA et VON KAULLA ont observé (20) une certaine dépendance entre la tromexanémie et la prothrombinémie. Sur un malade en traitement par le tromexane depuis quelques jours, nous avons effectué quelques dosages. Une certaine relation entre les

deux facteurs a pu être constatée, mais la mesure de la tromexanémie ne nous paraît pas suffisamment précise pour le contrôle de la thérapeutique (voir fig. 8).



FIG. 8. — Comparaison entre la tromexanémie et la prothrombinémie.

Etude de l'action anticoagulante du tromexane par la méthode Bertrand-Quivy.

Les plasmas de nos malades traités par le tromexane ont été examinés par la méthode BERTRAND-QUIVY. Comme nous l'avons vu, celle-ci consiste à mesurer les temps de coagulation d'un plasma citraté, récalcifié, en présence de concentrations variables de thromboplastine. Les points expérimentaux placés sur papier bilogarithmique s'inscrivent sur une droite affectée d'une certaine pente.

Ainsi que pour le dicoumarol (D. QUIVY : résultats non publiés), le tromexane entraîne un décalage très marqué, mais ne modifie pas la pente du tracé. Il semble donc, à l'inverse de l'héparine, que cet anticoagulant inhibe la même fraction de thromboplastine, quelle que soit la quantité totale de thrombokinasé (52-54).

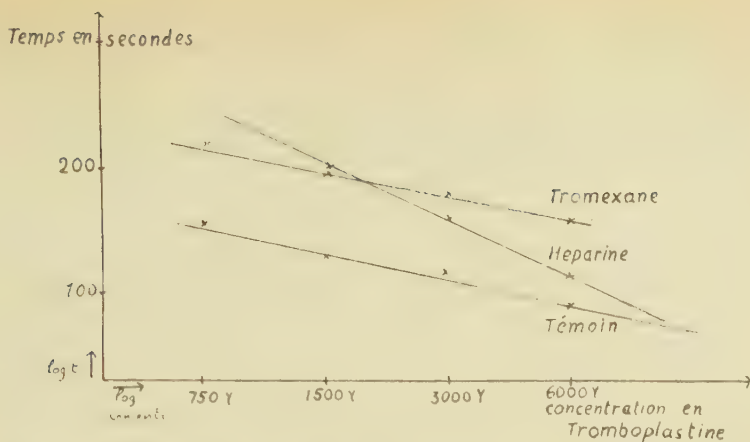


FIG. 9. — Comparaison de l'action anticoagulante du tromexane et de l'héparine par la méthode Bertrand-Quivy.

Etude de l'action du tromexane sur la prothrombine par la méthode de Sternberger.

Afin de mieux connaître l'action du tromexane sur la prothrombine elle-même, nous avons pratiqué un certain nombre de dosages par la méthode de STERNBERGER, dont nous avons déjà précisé les avantages :

- méthode en 2 temps, éliminant de ce fait les facteurs influençant la vitesse de conversion de la prothrombine en thrombine;
- adjonction d'alcool éthylique permettant d'éliminer les antithrombines.

Les points expérimentaux, reportés sur papier à double échelle logarithmique, se sont toujours inscrits sur une droite parallèle à celle du témoin. Il convient, cependant, de signaler une exception : chez un malade, la pente du diagramme a été nettement différente de celle du témoin (cf. fig. 10). Ce fait trouve peut-être son explication dans l'addition d'une quantité trop importante de citrate de soude lors du prélèvement de sang.

Nous avons également comparé nos résultats à ceux donnés par la méthode de QUICK. Les taux de prothrombine calculés par la technique de STERNBERGER se sont révélés être, dans l'ensemble, inférieurs à ceux obtenus par le temps de QUICK. Nos chiffres sont en accord avec ceux de HERZ et ses collaborateurs (26) qui ont fait une étude critique de la même méthode.

Voici quelques-uns de nos résultats :

— M^{me} V..., au 8^e jour de son traitement par le tromexane, présente un taux de prothrombine de 25 % par la méthode STERNBERGER, de 31 % par le temps de QUICK.

— M^{me} BOS... également au 8^e jour de son traitement, présente un taux STERNBERGER de 30 % contre un taux de QUICK de 28 %.

— M^{me} BR..., au 7^e jour du traitement, un taux de 26 % par la méthode STERNBERGER, contre temps de QUICK de 52 %.

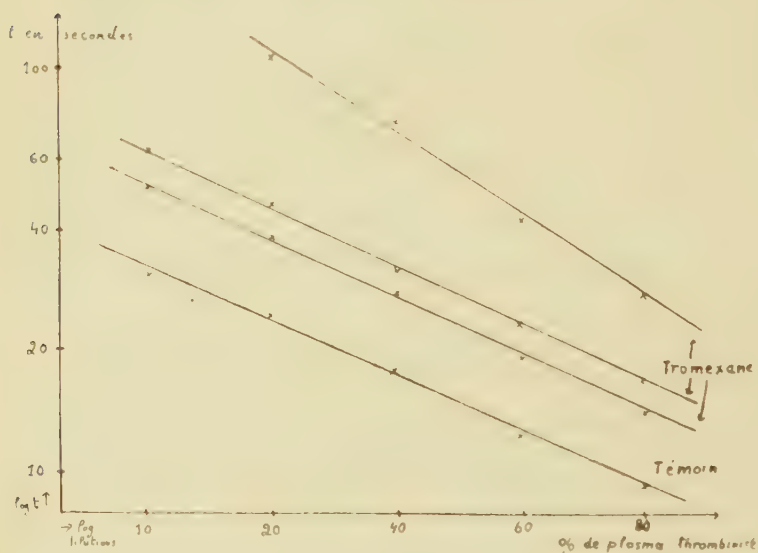


FIG. 10. — Les points expérimentaux obtenus par la méthode de Sternberger s'inscrivent sur une droite.

Nous avons été frappé par le fait que dans les tout premiers jours du traitement, les chiffres donnés par la méthode de STERNBERGER sont nettement supérieurs à ceux donnés par la technique de QUICK. Par exemple :

M. X... avait au 3^e jour du traitement un taux de prothrombine de 28 % STERNBERGER, et un taux de QUICK de 14 %.

M^{me} M... avait à la 48^e heure un taux de 51 % STERNBERGER et un taux de QUICK de 10 %.

Ces faits posent la question de savoir si le tromexane n'agit pas sur un autre élément plasmatique que la prothrombine, ce qui expliquerait peut-être l'action si rapide de ce médicament sur le temps de QUICK.

La méthode de STERNBERGER doit-elle être substituée au temps de QUICK lors de la surveillance des traitements anticoagulants? Nous ne le croyons pas; ce que l'on demande, en effet, en clinique pour diriger un tel traitement, ce n'est pas le dosage du taux de la prothrombine elle-même, mais une connaissance suffisante du premier temps de la coagulation

(thrombino-formation). Cette connaissance ne peut nous être fournie par un simple temps de coagulation. Le dosage de la prothrombine vraie, tel qu'il est pratiqué par la technique en deux temps de STERNBERGER, ne nous renseignera pas sur les autres facteurs de la thrombino-formation. Ces facteurs sont bien importants cependant : un abaissement trop prononcé de la prothrombine peut être corrigé, dans une certaine mesure par les facteurs accélérateurs de la thrombino-formation. Le temps de QUICK explorant l'ensemble de la coagulation est donc plus intéressant que la méthode en deux temps pour la surveillance des traitements anticoagulants. Comme nous le verrons plus loin, le temps de QUICK est en fait insuffisant et nous soulignerons la nécessité de lui adjoindre l'épreuve de tolérance à l'héparine *in vitro*.

Par contre, la méthode de STERNBERGER est utile dans les deux ou trois premiers jours de la thérapeutique, surtout lorsqu'il s'agit d'un traitement mixte héparine-tromexane. Elle permet alors de dissocier le rôle de l'héparine et celui du tromexane.

Elle a de même un réel intérêt pour l'exploration de la fonction hépatique. Ici, comme le dit OLWIN (45), ce n'est pas la coagulation qui nous intéresse, mais la prothrombinogénèse; il importe donc de connaître le taux de prothrombine vraie, nous avons pu suivre ainsi plusieurs malades cirrhotiques ou ictériques.

Les traitements mixtes héparine-tromexane.

Lorsqu'on utilise simultanément tromexane et héparine, il est difficile de reconnaître la responsabilité respective de chacun de ces anticoagulants dans la chute du taux de prothrombine, calculé suivant la méthode de QUICK. L'héparine, en effet, selon OLWIN (45)

- intervient dans la conversion de la prothrombine en thrombine;
- diminue la tendance des plaquettes à s'agglutiner;
- catalyse l'activité antithrombique du plasma;
- peut inhiber l'activité du facteur V.

Elle va donc agir sur le temps de QUICK pour l'allonger. Or, pour prescrire la dose quotidienne de tromexane, il importe de connaître l'action de ce médicament sur le taux de prothrombine. Certes, il peut suffire en principe de prélever le sang nécessaire à l'examen plusieurs heures après l'injection d'héparine, mais si cet anticoagulant est administré en goutte à goutte intraveineux (ce qui est le meilleur mode d'administration), aucune mesure n'est plus possible. Nous avons voulu connaître la durée d'action d'une injection unique d'héparine

sur le temps de QUICK. Nous avons pu constater que celui-ci pouvait encore être troublé 10 heures après l'injection. (Voir fig. 11.)

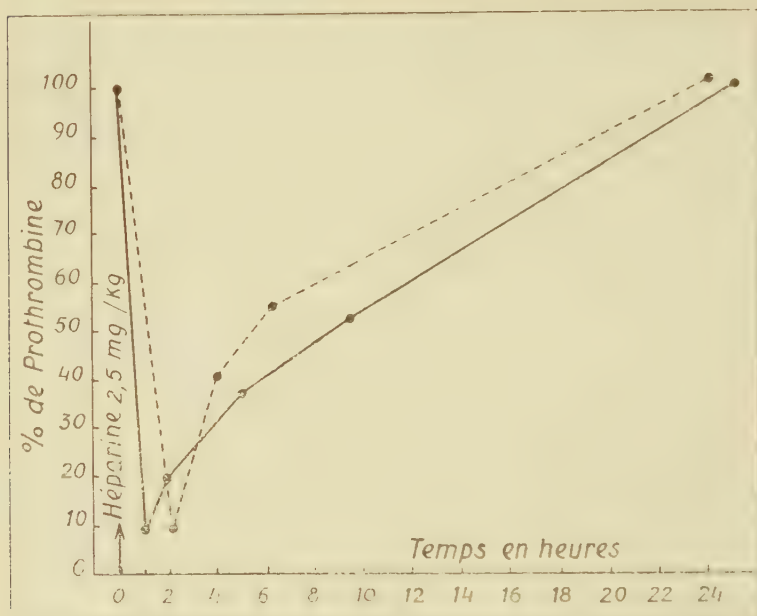


FIG. 11. — Variations du temps de Quick après injection intra-veineuse d'héparine.

Il y a donc intérêt, en cas de traitement mixte héparine-tromexane, à utiliser la méthode de STERNBERGER qui, nous l'avons vu, élimine l'action de l'héparine. En pratiquant la mesure du taux de prothrombine par cette méthode, avant et après injection d'héparine (55), nous avons pu constater que l'héparine était bien éliminée.

Nous avons pu suivre par la technique de STERNBERGER, comparativement au temps de QUICK, un certain nombre de malades soumis au traitement mixte héparine-tromexane.

En voici un exemple :

M. BAL... présente un infarctus du myocarde récent, pour lequel un traitement mixte héparine-tromexane fut institué dès son entrée dans le service.

Un taux de Quick initial s'avérant supérieur à 100 %, la méthode de STERNBERGER, plus précise que celle de QUICK pour les valeurs supérieures à la normale, est alors mise en œuvre et fournit le chiffre de 150 %.

— Le traitement entrepris est le suivant :

— Héparine : 400 mg en 24 heures pendant 1 jour;

- Tromexane : 300 mg toutes les 8 heures pendant 24 heures, puis 150 mg toutes les 8 heures;

- A la 24^e heure :
- QUICK 18 %;
- STERNBERGER 70 %.
- A la 48^e heure :
- QUICK 15 %;
- STERNBERGER 30 %.

Se basant sur les temps de QUICK, la posologie du tromexane fut insuffisante à partir du 2^e jour de traitement (450 mg puis 300 mg dès le 3^e jour) si bien que les taux de prothrombine remonteront progressivement pour atteindre 31 % le 5^e jour; ils redescendirent ensuite, les doses ayant été augmentées.

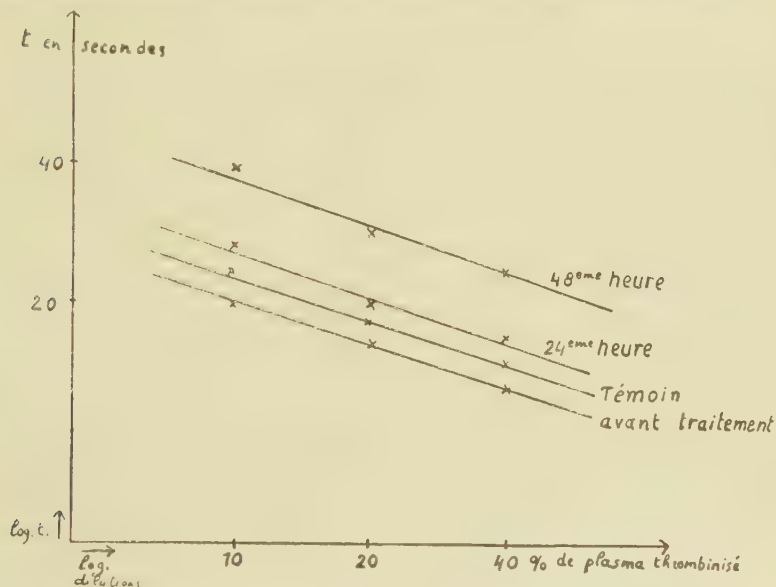


FIG. 12. — Traitement mixte héparine-tromexane suivi par la méthode de Sternberger.

Remarquons qu'ici encore à la 48^e heure, c'est-à-dire 24 heures après la dernière injection d'héparine, le taux donné par la technique de STERNBERGER fut supérieur à celui donné par la méthode de QUICK. En raison de ces divergences entre les deux méthodes, survenant au début du traitement, nous avons voulu explorer d'autres facteurs de la coagulation et voir en particulier l'action du tromexane sur l'Ac-globuline de SEEGER.

Action du tromexane sur l'Ac-globuline.

- Les données fournies par la littérature sont divergentes.
- OLWIN (14) constata qu'au cours des traitements par le dicoumarol, le taux d'Ac-globuline accusait une chute initiale contemporaine de celle de la prothrombine. Par la suite, alors que la prothrombine reste basse, l'Ac-globuline remonte progressivement pour atteindre la normale vers le 20^e jour; elle

s'y maintient même si le traitement par le dicoumarol est poursuivi pendant plusieurs mois.

— U.-G. MULLER (40), utilisant soit le tromexane soit le dicoumarol, arrive à une conclusion analogue.

— Par contre, MERZ (39) considère que le tromexane n'influence ni l'antithrombine, ni le facteur V (ce dernier est en général considéré comme identique à l'Ac-globuline).

— De même, si l'on considère le facteur labile de Quick comme équivalent de l'Ac-globuline, il faut tenir compte des résultats fournis par QUICK lui-même. Cet auteur considère que le dicoumarol ne modifie pas le facteur labile, même quand l'activité de la prothrombine est tombée à une valeur très faible (56).

— OWEN et BOLLMAN (46) ont observé, chez le chien dicoumarolisé, la disparition d'un facteur important de la conversion de la prothrombine en thrombine.

— JACOX et ses collaborateurs (28) notent de leur côté la dégradation d'un facteur convertisseur de la prothrombine en thrombine, au cours des traitements par le dicoumarol.

— *Expérimentation personnelle.*

— Nous aurions voulu pratiquer des dosages d'Ac-globuline suivant la technique de SEEGERS (78), nous avons dû y renoncer devant l'impossibilité de nous procurer une prothrombine standard suffisamment purifiée.

— Nous nous sommes contentés d'indications qualitatives en ajoutant au plasma sur lequel nous pratiquions soit le temps de Quick soit la technique BERTRAND-QUIVY, une certaine quantité de sérum de bœuf, préparé comme nous l'avons indiqué précédemment.

— Nous avons ainsi utilisé des échantillons contenant :

- soit 2 cm³ de plasma et 0,2 cm³ de sérum de bœuf dilué au 1/200 dans l'eau physiologique;
- soit, à titre comparatif, 2 cm³ de plasma et 0,2 cm³ d'eau physiologique.

NOS RÉSULTATS

— *Temps de Quick* avant et après addition d'Ac-globuline.

Dans une série préliminaire de 5 malades, nous avons vu, sur un seul plasma, le temps de QUICK ramené de 30 secondes à un temps voisin de la normale.

Une deuxième série nous a donné les résultats suivants :

	Témoin	Malade 1 3 ^e jour de trait.	Malade 2 3 ^e jour de trait.	Malade 3 4 ^e jour de trait.	Malade 4 11 ^e jour de trait.	Malade 5 20 ^e jour de trait.
Sans Ac. globuline	14"	30"	53" 1/2	30"	28"	45"
Avec Ac. globuline	14"	30"	53"	30"	25"	45"

— *Méthode Bertrand-Quivy.*

Sur 8 plasmas étudiés, provenant de malades soumis au tromexane depuis peu de temps (2 à 5 jours) les résultats furent identiques avec ou sans Ac-globuline. Un seul fit exception : les temps de coagulation furent légèrement diminués par addition d'Ac-globuline (voir graphique fig. 13).

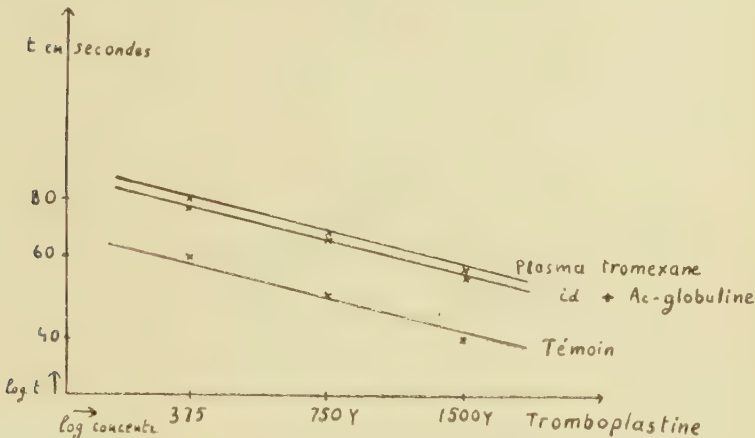


FIG. 13. — Méthode Bertrand-Quivy, étude d'un plasma tromexan, avant et après addition d'Ac-globuline.

Que conclure de l'action du tromexane sur l'Ac-globuline?

Nous avons vu que les résultats publiés jusqu'ici étaient contradictoires. Nos résultats personnels ne mettent pas en évidence une action constante et importante du tromexane sur le taux d'Ac-globuline, que nos mesures aient été faites dans les premiers jours du traitement ou au cours de traitements prolongés. Néanmoins les trois résultats positifs que nous avons obtenus, s'avèrent satisfaisants au point de vue expérimental. Dans ces cas, en effet, nos mesures ont été faites en triple et les chiffres obtenus identiques à 1/2 seconde près.

D'autre part, en raison des divergences observées entre la méthode en deux temps de STERNBERGER et celle de QUICK, au début du traitement par le tromexane, nous pensons que cet anticoagulant agit sur un facteur convertisseur de la prothrombine en thrombine. Nous n'avons pu mettre en évidence avec certitude que ce facteur est représenté par l'Ac-globuline.

Il serait par ailleurs intéressant de compléter ces recherches par des dosages d'antithrombine.

DEUXIEME PARTIE

RESULTATS CLINIQUES DE L'EMPLOI DU TROMEXANE

Les résultats cliniques que nous a fourni le tromexane confirment bien les données expérimentales relatives à ce composé. S'il ne possède pas toutes les qualités de l'anticoagulant idéal, le tromexane paraît néanmoins bien supérieur aux produits mis jusqu'ici à notre disposition. Il est en effet actif par voie buccale et beaucoup plus maniable que le dicoumarol, on peut l'employer avec une sécurité relative, à condition bien entendu de surveiller de près le malade.

Notre expérience clinique porte sur 150 malades dont les observations ont été résumées et disposées en tableaux (pages 69 à 81). Quelques-unes seulement feront l'objet de commentaires plus détaillés.

Le tromexane a été tantôt administré seul, tantôt associé à l'héparine durant les 24 à 48 premières heures.

I. — Conduite du traitement

1) POSOLOGIE.

Le tromexane se présente sous forme de comprimés dosés à 300 mg facilement divisibles, ce qui permet de fractionner aisément les doses. Pour déterminer la dose utile du médicament, le poids du malade ne semble pas à DELLA SANTA être un critère suffisant et infaillible. Néanmoins on devra tenir compte de ce facteur chaque fois que l'on voudra employer le produit chez des malades cachectiques ou chez l'enfant. Personnellement nous préconiserions dans de tels cas une dose de 15 mg par kg et par 24 heures, pendant 1 ou 2 jours, puis une dose d'entretien de 5 à 7,5 mg par kg et par 24 heures, déterminée selon le taux de prothrombine obtenu.

- Dans les cas habituels, divers schémas thérapeutiques ont été proposés, il ne convient pas de leur accorder une valeur absolue, la posologie devant en fait s'adapter à chaque individu. Les schémas sont cependant des guides précieux au début du traitement.

a) *Les premiers expérimentateurs* (REINIS et KUBIK (57), DELLA SANTA (13)) ont tout d'abord proposé le schéma suivant :

- les 2 premiers jours : 1.200 mg (4 comprimés);
- le 3^e jour : 900 ou 1.200 mg (3 ou 4 comprimés);
- le 4^e jour : 600, 900 ou 1.200 mg (2, 3 ou 4 comprimés);
- le 5^e jour : 300, 450 ou 600 mg (1, 1 1/2 ou 2 comprimés);
- le 6^e jour : 300 ou 450 mg (1 ou 1 1/2 comprimés).

Ainsi, après une période initiale de 2 à 4 jours pendant laquelle est administrée une dose d'attaque de 4 comprimés par jour, on calcule, en s'appuyant sur des dosages répétés de prothrombine, la dose d'entretien nécessaire (celle-ci oscille le plus souvent entre 300 et 450 mg). Cette posologie forte ne peut, selon leurs promoteurs, être utilisée que si l'on prend soin d'effectuer des dosages quotidiens de prothrombine par la méthode de QUICK. Une telle posologie paraît être la plus rapidement et la plus franchement efficace.

Les doses d'attaque plus fortes supérieures à 1.200 mg, qui ont parfois été utilisées, ne permettent pas des résultats plus précoces ni plus marqués.

b) Rapidement, les auteurs tchèques et suisses (57-13) furent amenés à utiliser un *deuxième schéma posologique, dit de sécurité*.

- le premier jour : 900 mg (3 comprimés);
- le 2^e jour : 900 ou 600 mg (3 ou 2 comprimés);
- le 3^e jour : 600 mg (2 comprimés);
- le 4^e jour : 600 ou 450 mg (2 ou 1 1/2 comprimés);
- le 5^e jour : 450 mg (1 comprimé 1/2);
- les jours suivants 300 à 450 mg (1 à 1 comprimé 1/2).

La dose d'attaque est donc ici beaucoup moins forte, il faut cependant surveiller chaque jour le taux de prothrombine, au moins pendant la première semaine. Dans ces conditions, une telle posologie est très satisfaisante dans l'immense majorité des cas. Rappelons la nécessité d'adapter ici encore les doses quotidiennes aux besoins du malade, tels qu'ils sont exprimés par la clinique et par le temps de QUICK (le taux de prothrombine doit, pour la majorité des auteurs, se trouver compris entre 15 et 30 % de la normale). Il convient de pratiquer également l'épreuve de tolérance à l'héparine *in vitro*, sur laquelle nous reviendrons (p. 48).

c) *Posologie personnelle.*

Nous avons été amenés à adopter le schéma dit de sécurité. Dans nos 150 observations nous avons eu recours :

— 29 fois à une dose d'attaque de 1.200 mg ou plus;

— 100 fois une dose d'attaque de 900 mg;

21 fois des doses plus faibles de 600 ou même 450 mg.

-- Nous estimons que les doses fortes (correspondant au schéma 1) sont inutilement élevées. Sans doute cette posologie permet d'obtenir plus rapidement un résultat efficace, l'effet étant obtenu après 18 ou 24 heures, au lieu de 24 à 36 heures avec le schéma de sécurité. Dans ces conditions, si l'on veut agir précocement il faut nécessairement recourir à l'héparine, c'est là tout l'intérêt des traitements mixtes.

-- Comme nous l'avons signalé plus haut, la plupart de nos malades ont reçu une dose d'attaque de 900 mg par jour et le résultat obtenu semble satisfaisant, le taux convenable de prothrombine apparaissant en 36 à 48 heures. Nous nous élevons cependant contre le terme de « traitement de sécurité » appliqué à ce mode d'administration. Un tel traitement doit assurer : d'une part l'absence d'accidents hémorragiques, d'autre part une thérapeutique efficace. On ne peut obtenir cette sécurité avec le seul temps de Quick, il est indispensable de surveiller en outre la tolérance à l'héparine des malades.

— Nous avons enfin tenté d'utiliser des doses d'attaque plus faibles. En effet 19 fois, une dose d'attaque de 600 mg a été prescrite; dans deux autres cas 450 mg seulement ont été administrés. Chez les sujets présentant un taux de prothrombine initial, inférieur à la normale, une chute satisfaisante du taux de prothrombine fut alors obtenue dans les délais normaux. M. AR..., par exemple, avait au départ un taux de prothrombine de 65 %; après 600 mg par jour de tromexane, le taux de prothrombine passe à 52 % en 24 heures et à 25 % en 48 heures. Au contraire, chez les malades présentant un taux de prothrombine initial normal, la posologie faible n'amena qu'un allongement beaucoup plus lent du temps de Quick. Ce phénomène n'est pas général cependant et chez quelques malades, on put voir la prothrombine descendre normalement, malgré une dose d'attaque faible. Si par exemple, M. T... présente un taux de prothrombine de 47 % après 48 heures de traitement à raison de 600 mg par jour, M^{me} Bo..., au bout de 48 heures d'un traitement analogue, a un taux de prothrombine de 19 %. Il faut donc compter avec les variations individuelles.

2) *MODE D'ADMINISTRATION.*

Les comprimés, administrés per os, seront répartis par doses fractionnées dans les 24 heures; tous les cliniciens sont d'accord sur ce point; d'autre part nous avons vu (page 27)

que von KAULLA avait obtenu chez le lapin une courbe d'hypoprothrombinémie plus régulière en fractionnant dans les 24 heures l'administration de la drogue.

Personnellement en clinique, nous préconisons d'administrer la dose quotidienne en 3 ou 4 prises séparées par des intervalles de 8 ou 6 heures.

3) SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR LE TEMPS DE QUICK.

L'abaissement du taux de prothrombine, selon la technique de QUICK, est nous l'avons vu, beaucoup plus rapide avec le tromexane qu'avec le dicoumarol. Les taux considérés comme efficaces sont en effet obtenus en 24 à 48 heures tandis qu'avec le dicoumarol il faut attendre 3 ou 4 jours. Mais si le taux de prothrombine est évalué au moyen de méthodes plus précises ne mesurant que la prothrombine (méthodes en deux temps), le taux ne s'abaisse que plus lentement. Ceci nous a permis (voir p. 34) de supposer que le tromexane agit sur d'autres éléments de la coagulation que la prothrombine, tout au moins au début du traitement.

La prothrombine sera maintenue abaissée grâce à des doses quotidiennes fractionnées de tromexane. La dose sera déterminée chaque jour d'après le temps de QUICK. En général, la surveillance pourra se relâcher au bout d'une semaine, les dosages s'espaceront tous les deux jours, puis deux fois par semaine. Conduit de cette façon, le traitement par le tromexane va nous permettre d'obtenir des courbes d'hypoprothrombinémie beaucoup plus régulières que celles obtenues par le dicoumarol.

II. — Les courbes d'hypoprothrombinémie

1) LA COURBE NORMALE

présente habituellement un plateau avec des oscillations très amorties. Nous en fournissons deux exemples (fig. 14 et 15).

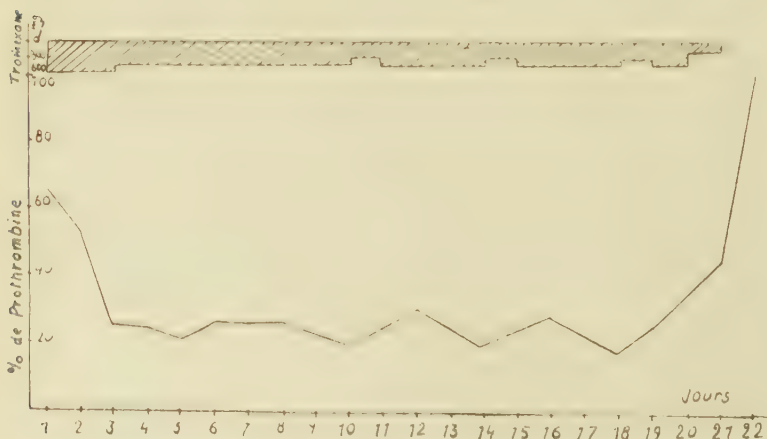


FIG. 14 — Courbe de prothrombine (Quick) chez un sujet réagissant normalement au tromexane.

Les courbes se relèvent rapidement après l'arrêt du traitement, comme on peut le constater sur les graphiques (fig. 14 et 15). En général, après la cessation de la thérapeutique anti-

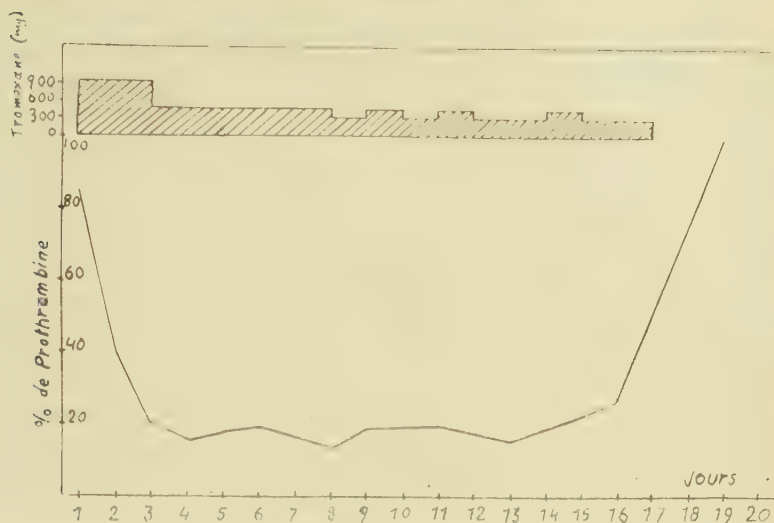


FIG. 15. — Courbe de prothrombine. (Quick) chez un sujet réagissant normalement au tromexane.

coagulante le taux de prothrombine remonte en 24 heures à des valeurs supérieures à 40 %; il redevient normal en 48 heures. Lorsqu'on supprime brusquement le tromexane, on peut craindre l'apparition dans les jours suivants d'une hypercoagulabilité compensatrice, source de nouveaux accidents thrombotiques; nous avons en effet plusieurs fois constaté ce fait, ce qui nous incite à cesser progressivement le traitement en 3 ou 4 jours.

L'étude de nos courbes nous permet donc de confirmer les qualités du tromexane, telle que l'expérimentation les faisait prévoir. Doué d'action rapide, il ne s'accumule pas dans l'organisme et s'élimine rapidement, propriétés que ne possède pas le dicoumarol.

2) LES COURBES ANORMALES DE PROTHROMBINE.

Dans un certain nombre de cas, la courbe est irrégulière, présentant des clochers correspondant à des élévations et des chutes du taux de prothrombine. Un exemple en est fourni par la figure 16. Le plus souvent, il s'agit dans ces cas d'erreurs de posologie, une dose incorrecte de tromexane ayant été absorbée par le malade. Ceci s'est en effet produit 14 fois sur 20 cas de courbes irrégulières. Pour les 6 cas restants, nous n'avons

pu trouver aucune explication. Ces faits nous incitent à surveiller avec soin le taux de prothrombine des sujets traités par le tromexane.

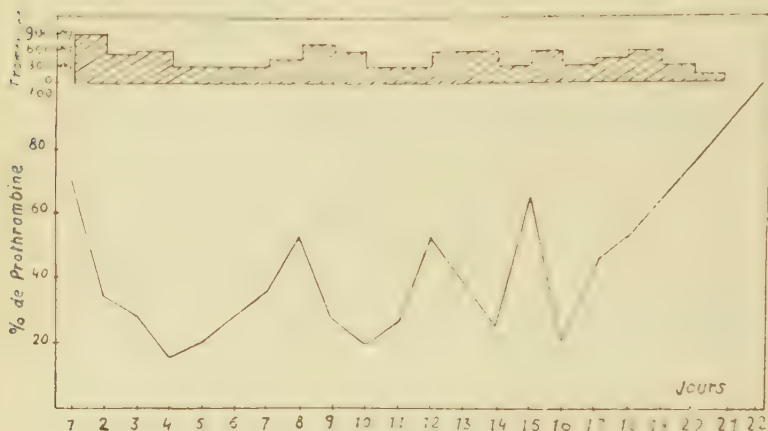


FIG. 16. — Courbe de prothrombine irrégulière chez un sujet traité au tromexane (clochers).

Parmi les autres anomalies de la courbe d'hypoprothrombinémie, il faut noter la *tromexano-résistance secondaire*. Au bout de 10 à 15 jours de traitement, il faut parfois, pour obtenir le même abaissement du taux de prothrombine, augmenter les doses de tromexane. Un tel fait a été observé 6 fois. Le plus souvent d'ailleurs, mais non toujours, la tromexano-résistance apparaît après un arrêt momentané de la thérapeutique, pour une cause quelconque.

— Nous avons également constaté 7 fois une *tromexano-résistance primitive*, traduite par un abaissement plus lent du taux de prothrombine dans les premiers jours du traitement et par une dose d'entretien plus forte qu'habituellement (M. H... par exemple avait besoin d'une dose d'entretien de 3 comprimés par jour). De plus, dès l'arrêt du traitement, le taux de prothrombine se relevait rapidement.

— D'autres malades sont *plus sensibles au tromexane* que normalement. Chez 10 sujets, la chute du taux du prothrombine était obtenue très rapidement; et la dose d'entretien minime, inférieure à 1 comprimé par jour; dans les cas envisagés, le taux de prothrombine s'est d'ailleurs relevé plus lentement que normalement après arrêt du traitement.

Nous n'avons pas observé de *tromexano-sensibilité secondaire*, fait parfois rencontré avec le dicoumarol; cela confirme l'absence d'accumulation du produit dans l'organisme.

De ces anomalies il ressort la notion de *variations individuelles* vis-à-vis du tromexane (20 % des cas). La pathogénie

de ces faits est loin d'être expliquée. Pour certains, il s'agit de facteurs d'ordre constitutionnel, pour d'autres d'ordre trophique. Il semble à DELLA SANTA (13) que ces réactions individuelles soient plus marquées pour le tromexane que pour le dicoumarol. En tout cas le rôle joué par le foie nous paraît loin d'être négligeable; il convient de tenir compte, dans le maniement du tromexane, du fonctionnement hépatique de l'individu.

On sait en effet que les dérivés du dicoumarol exercent une action élective sur la prothrombinogénèse en bloquant son métabolisme intra-hépatique. La rapidité du retour à la normale de la prothrombinémie après arrêt du traitement semble indiquer que ce blocage est purement fonctionnel, comme le pensent KOLLER et PEDRAZZANI (31) et ne correspond pas à une altération élective du substratum anatomique prothrombinogénique selon la loi d'asynergie hépatique de Noël FIESSINGER (LEHMANN (32)). En tous cas, il convient d'être prudent lorsqu'on prescrit le tromexane aux hépatiques. Ceux-ci en effet présentent soit une chute trop brutale, soit une réascension trop lente de la prothrombinémie lorsqu'on cesse la thérapeutique; parfois ces deux anomalies coexistent. DELLA SANTA et von KAULLA ont proposé, de ce fait, une épreuve d'hypoprothrombinémie provoquée chez les hépatiques. Elle consiste à suivre le taux de prothrombine après administration d'une dose unique de tromexane (14).

A propos de l'intervention du foie dans la sensibilité au tromexane, nous avons fait une constatation curieuse chez une malade dont nous rapportons l'observation.

OBSERVATION I

M^{me} PES..., 58 ans, obèse, diabétique depuis 25 ans, hypertendue et présentant des crises d'angor d'effort depuis deux ans, est entrée à la clinique médicale de la Pitié avec un tableau d'infarctus du myocarde caractérisé. Un traitement d'attaque prudent de 600 mg de tromexane par 24 heures fut entrepris chez cette malade; prudence justifiée par l'état hépatique (thymol-test à 75, test de HANGER à la céphaline cholestérol +++). Or cette malade atteinte d'hépatite, s'est révélée tromexano-résistante; une dose quotidienne de 3 à 6 comprimés laissant le taux de prothrombine entre 45 et 65 %. L'affection ne fut compliquée d'aucune thrombose, mais la malade mourut subitement au 15^e jour de son infarctus. L'autopsie confirma l'existence d'un infarctus pariétal antérieur récent associé à d'autres lésions nécrotiques anciennes. De plus la vérification anatomique ne permit pas de relever de thrombose intracavitaire.

Cette observation est vraiment paradoxale, les sujets atteints d'hépatite étant habituellement très sensibles au tromexane. Faut-il trouver une explication à ce fait dans le terrain très particulier de cette malade : obésité, diabète? Nous posons seulement la question et signalons que, chez un autre malade lui aussi diabétique, M. B..., nous avons vu se développer une légère tromexano-résistance secondaire.

III. — Intérêt de l'épreuve de tolérance à l'héparine in vitro.

Les variations individuelles exigent, avons-nous dit, une surveillance attentive de nos malades. Malheureusement le dosage du seul taux de prothrombine selon Quick ne suffit pas pour obtenir un traitement de réelle sécurité. On sait que les avis divergent lorsqu'il s'agit de déterminer le taux de prothrombine efficace.

BICKEL et DELLA SANTA (4) disent avoir « presque toujours obtenu des résultats aussi bons lorsque la prothrombine oscillait entre 30 et 50 % que lorsqu'elle s'abaissait au-dessous de 20 %. Il nous paraît à ce point de vue que beaucoup d'autres, perdant de vue que le fait essentiel est l'amélioration clinique des malades, ont attribué une importance trop exclusive au taux de la prothrombine, alors que celui-ci n'est pas forcément parallèle à la précocité ou à l'intensité de l'amélioration. Nous avons pu nous convaincre, au fur et à mesure que nous accumulions les documents, qu'il existait souvent une discordance marquée entre l'activité clinique du tromexane et son action directe sur le sang. Certains sujets guérissent avec une rapidité spectaculaire, alors même que leur prothrombinémie n'est jamais abaissée au-dessous de 40 %, tandis que d'autres résistent au traitement malgré une prothrombinémie voisine de 10 %. Le dosage régulier de la prothrombine constitue ainsi avant tout une mesure de sécurité, destinée à éviter les taux inutilement bas qui prédisposent aux accidents hémorragiques. »

Nous ne sommes pas entièrement de cet avis. Certes il est des cas, et nous en avons observé un certain nombre, qui guérissent malgré un taux de prothrombine supérieur à 40 %. Par contre, une de nos malades atteinte de thrombophlébites multiples et emboligènes, ne fit aucun accident tant que son taux de prothrombine fut maintenu au-dessous de 30 %. A deux reprises, par suite de l'interruption du traitement due au manque de produit, le taux de prothrombine dépassa 30 % et la malade présenta un accident du type embolie pulmonaire. La malade fut ensuite maintenue pendant 2 mois 1/2 à un taux voisin de 27 % sans aucun accident de migration. Au contraire, M^{me} L..., atteinte d'infarctus du myocarde, malgré un traitement au tromexane datant de plusieurs semaines, a présenté une embolie pulmonaire caractérisée par un point de côté brutal accompagné de dyspnée et suivi le lendemain d'une température à 38° et d'une

expectoration sanglante. Or, quelques heures avant l'accident, son taux de prothrombine était de 15 %, il atteignait le lendemain 24 %.

Nous avons également remarqué qu'à une hypoprothrombinémie très notable ne correspond pas toujours un état hémorragique. Nombre de nos malades n'ont pas saigné malgré un taux de prothrombine très abaissé. M. K... par contre, a présenté une hématurie avec un taux de prothrombine de 48 %; M^{me} P..., une hémorragie intestinale avec un taux de 52 %.

Ces faits nous ont incité à adopter la technique de J.-P. SOULIER (68) qui, le premier en France, a pratiqué des épreuves de tolérance à l'héparine in vitro pour surveiller les thérapeutiques anticoagulantes. Cette épreuve, dérivée de celle de WAUGH et RUDDICK (81), permet en effet d'explorer de façon plus complète la coagulabilité d'un plasma.

J.-P. SOULIER a ainsi montré que, dans un certain nombre de cas, l'hypoprothrombinémie constatée ne correspond pas toujours à l'hypocoagulabilité escomptée. Dans ces cas, le traitement est sans efficacité (pour être efficace, le traitement doit doubler, par rapport au plasma témoin, le temps de tolérance à 1 unité d'héparine).

Si, au contraire, il existe, en même temps que l'hypoprothrombinémie, un déficit d'un autre activateur de la coagulation, on conçoit que, malgré une légère hypoprothrombinémie, un retentissement très net sur le test de tolérance à l'héparine sera observé. Dans ces cas, il deviendra nécessaire de diminuer les doses de produit actif pour éviter le risque d'accident hémorragique.

Chez 19 de nos malades ont été pratiquées des épreuves de tolérance à l'héparine, à raison de deux fois par semaine pendant les 8 ou 15 premiers jours, puis une fois par semaine.

A plusieurs reprises, des taux de prothrombine compris entre 15 et 25 % se sont révélés, par la tolérance à l'héparine, être trop bas; ce qui obligea à diminuer la dose journalière de tromexane.

Une seule fois, la tolérance à l'héparine nous révéla un sang hypercoagulable qui le resta pendant toute la durée du traitement, malgré un taux de prothrombine abaissé aux environs de 20 %. Il fut nécessaire dans ce cas de compléter le traitement par des injections d'héparine.

Signalons encore une hémorragie intestinale d'ailleurs sans gravité, survenue chez un malade surveillé par le test de tolérance à l'héparine. L'avant-veille de l'hémorragie, le taux de prothrombine était de 18 %, la tolérance à une unité d'héparine légèrement inférieure au double de celle du témoin. Le jour même de l'hémorragie, le taux de prothrombine était de 19 %. N'ayant pu pratiquer de test à l'héparine ce jour-là, nous ne pouvons savoir s'il y eut un brusque accroissement de l'hypocoagulabilité, responsable de l'hémorragie, ou si cette

dernière doit être expliquée par la possibilité d'une augmentation de la fragilité capillaire sous l'influence du tromexane. Cette dernière hypothèse nous paraît assez vraisemblable.

En résumé

De notre expérience clinique, il ressort que le tromexane possède des avantages indéniables sur le dicoumarol : mania-bilité plus grande, absence d'accumulation, élimination rapide; mais comme tous les dérivés du dicoumarol, il nécessite une surveillance attentive des malades, condition indispensable pour que le traitement soit sûr et efficace.

IV. — Conduite pratique du traitement.

a) Comme, dans la majorité des cas, on peut attendre 24 à 36 heures avant d'obtenir un traitement efficace, le traitement sera *purement tromexanique* :

Nous utilisons le schéma 2 (voir page 42), mais au lieu de le suivre strictement, nous nous basons essentiellement sur le taux de prothrombine d'une part, sur l'épreuve de tolérance à l'héparine d'autre part, pour déterminer la dose quotidienne de tromexane. Il faut s'efforcer d'obtenir un temps de tolérance à 1 unité d'héparine deux fois plus long que celui du témoin, le taux de prothrombine correspondant étant le taux efficace. Ce dernier étant connu, il suffira de surveiller le temps de QUICK. Néanmoins il sera bon de surveiller une fois par semaine la tolérance à l'héparine, le taux de prothrombine efficace pouvant varier au cours du traitement.

Rappelons que, si le taux de prothrombine efficace est inférieur à 10 %, il vaut mieux remplacer le tromexane par l'héparine.

Ces différentes constatations soulignent *la nécessité d'une surveillance rigoureuse des malades, sans laquelle il vaut mieux s'abstenir de cette thérapeutique.*

b) Si au contraire on veut obtenir un traitement efficace le plus rapidement possible, il convient non pas d'employer le tromexane seul comme le schéma 1 (page 42), mais d'appliquer un *traitement mixte héparine-tromexane*.

L'idéal serait, tout en commençant le traitement par le tromexane, d'administrer l'héparine en goutte à goutte intra-veineux continu. En pratique, on effectue généralement, pendant les 24 premières heures, des injections discontinues intra-veineuses d'héparine, à raison d'une de 100 à 150 mg toutes les 6 heures. La surveillance du traitement se fera soit plusieurs heures après une injection d'héparine, soit, comme nous l'avons indiqué dans la première partie de ce travail, par la méthode en deux temps de STERNBERGER. Une fois l'héparine supprimée, le traitement sera conduit comme précédemment.

V. — Effets biologiques du tromexane.

Notre étude serait incomplète si nous n'envisagions l'ensemble des propriétés pharmacologiques du tromexane.

A. — L'HÉMOSTASE

1) *Le temps de coagulation.*

On sait que le tromexane diminue essentiellement le taux de prothrombine, et probablement celui d'autres facteurs pré-curseurs de la prothrombine ou activateurs de la thrombino-formation. Cependant, le temps de coagulation, habituellement allongé, ne suit les variations du taux de prothrombine qu'avec retard et de façon individuelle; il ne peut donc constituer un critère suffisant de surveillance thérapeutique.

2) *La rétraction du caillot*

N'est pas troublée par le tromexane.

3) *Le nombre des plaquettes, leur adhésivité.*

Ne sont pas non plus modifiées, selon DELLA SANTA.

4) *Le temps de saignement.*

Dans 30,7 % des cas, il est prolongé, mais de façon minime (DELLA SANTA). Ce dernier a observé cependant, chez un malade atteint d'hémorragie provoquée par le tromexane, un temps de saignement double de la normale.

5) *La résistance capillaire.*

est vraisemblablement troublée par la tromexane, mais les avis sont partagés sur ce point.

REINIS et KUBIK (57), frappés par la fréquence du purpura dans les observations rapportées dans la littérature chez les malades traités par les dérivés de la coumarine, ont étudié systématiquement la perméabilité capillaire par la méthode de Sack; les valeurs trouvées étaient normales, même lorsqu'existaient de petites pétéchies ou des hématuries.

DELLA SANTA (13), par contre, a observé 5 fois sur 33 des phénomènes imputables à un accroissement de la fragilité capillaire. Chez deux malades, il a constaté un signe du lacet positif et une altération de la résistance capillaire au capillaro-dynamomètre de Lavollay.

MULLER (40) signale également une augmentation de la perméabilité capillaire chez les malades traités au tromexane. Ce trouble doit être corrigé par la rutine et la diméthylamino-antipyrine.

Personnellement, nous avons rarement remarqué l'existence de purpura chez les malades traités au tromexane; cependant, chez une femme des ecchymoses sont apparues au niveau des deux cuisses, sans aucun autre signe hémorragique. Notons également que la plupart de nos malades ont présenté de petits hématomes sous-cutanés au niveau des points de piqure.

Il semble, en tout cas, qu'il n'y a aucun inconvénient à associer au tromexane : rutine et esculoside, en vue de prévenir des accidents capillaires. Une telle association, que nous n'avons d'ailleurs pas pratiquée, ne peut contrecarrer ni renforcer l'action du tromexane. (Si l'esculoside renforce l'action anticoagulante de la phényl-indane-dione, c'est que, selon JAKES, cité par LÉVY-SOLAL (34), la phényl-indane-dione n'est pas une antithrombine, mais une inhibitrice du facteur V d'Owren.) Dans le cas du tromexane et du dicoumarol, l'esculoside peut seulement ramener à la normale une perméabilité capillaire perturbée, évitant ainsi certains accidents hémorragiques.

6) *Influence sur les règles.*

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, les menstruations sont peu modifiées par le tromexane; leur intensité, leur durée semblent même légèrement diminuées, en l'absence évidemment de lésions hémorragiques du tractus génital. On est souvent amené, au lieu de suspendre le traitement, à augmenter la dose quotidienne de tromexane pendant la durée des règles, pour réduire la réascension du taux de prothrombine qui peut alors survenir. Dans ces cas, il faut, comme toujours, se conformer aux indications fournies par l'épreuve de tolérance à l'héparine.

B. — VITESSE DE SÉDIMENTATION

Selon les auteurs américains, l'hypoprothrombinémie accélérerait la sédimentation des hématies. Avec le tromexane, cependant, JEANNERET, REINIS et KUBIK (57) n'observent aucune modification de ce phénomène. Nous n'avons pas déterminé la vitesse de sédimentation de sujets normaux après administration de tromexane, mais, chez les malades ayant une vitesse de sédimentation accélérée du fait de leur affection, celle-ci revenait progressivement à la normale, en dépit de la thérapeutique anticoagulante. Ce test garde donc toute sa valeur pronostique chez les malades traités au tromexane.

C. — LA FORMULE SANGUINE

Dans les cas où elle fut pratiquée, on n'a pu noter aucune modification importante sous l'influence du tromexane.

D. — LES ÉPREUVES HÉPATIQUES

En dehors de la prothrombino-génèse, le fonctionnement hépatique ne paraît pas modifié par le tromexane.

REINIS et KUBIK (57) ont pratiqué systématiquement chez leurs malades les réactions de Gross et de Takata-Ara et une épreuve de galactosurie provoquée. Même pour un traitement intensif au tromexane, aucune altération notable ne fut observée.

DELLA SANTA (13) a vérifié ces résultats chez six malades traités au tromexane, en complétant ce bilan hépatique par un « icterus index », une bilirubinémie et une épreuve au rose bengale. Tous les résultats étaient normaux.

Il semble donc que le tromexane n'agisse, et de façon réversible, que sur la prothrombinogénèse. Ce fait explique la sensibilité particulière des hépatiques au tromexane; nous avons vu (page 47) avec quelle prudence il faut manier le tromexane chez de tels malades; en cas de lésions hépatiques importantes, il vaut mieux s'abstenir.

Le cholestérol, par contre, se montre abaissé, selon von KAULLA (77) et GIANNICO (21). Ce dernier fait d'ailleurs remarquer que l'hypocholestérolémie est un effet secondaire intéressant, les thromboses s'accompagnant habituellement d'hypercholestérolémie.

La glycémie n'est pas modifiée; on a cependant, chez le diabétique, signalé une certaine insulino-résistance; nous n'en avons pas observé.

E. — LES FONCTIONS RÉNALES

Ont été examinées par REINIS et KUBIK (57), aux points de vue dilution, élimination et concentration avant et au cours du traitement par le tromexane. Aucune anomalie n'a été mise en évidence dans ces conditions. Mêmes conclusions pour DELLA SANTA (13), après mesure de l'azotémie, l'inulin-clearance et la constante d'Ambard.

Il convient cependant d'insister sur la nécessité de surveiller chaque jour le bocal d'urine des patients soumis au tromexane, l'hématurie étant souvent le premier symptôme hémorragique. Il est même intéressant d'examiner régulièrement le culot urinaire, à la recherche d'une hématurie microscopique. Signalons que la présence de cylindres n'a jamais été signalée en cas d'hématurie.

VI. — Tolérance, incidents, accidents.

1) TOLÉRANCE.

Aucun de nos malades n'a présenté d'accident d'intolérance. Cependant, 4 d'entre eux se sont plaints de gastralgies, incident non négligeable puisqu'il pourrait entraver l'absorption des comprimés. Notons encore l'apparition de diarrhée chez une femme âgée.

2) INCIDENTS ET ACCIDENTS.

Grâce à la maniabilité du tromexane, les accidents hémorragiques sont moins fréquents et souvent moins graves qu'avec le dicoumarol. Toutes les précautions ne suffisent pas cependant à mettre à l'abri des hémorragies les sujets soumis au tromexane. Alors même que le taux de prothrombine et le test à l'héparine n'ont pas atteint des chiffres d'alarme, le sujet

peut en effet présenter des hémorragies graves si certains de ses organes, en particulier ses muqueuses, sont le siège de lésions.

Sur les 150 observations ici réunies, nous avons eu 14 hémorragies, dont certaines méritent plutôt le nom d'incident :

- Epistaxis discrètes : 4.
- Hématuries : 6, dont
 - 2 minimales,
 - 3 de moyenne abondance,
 - 1 abondante.
- Hémorragies intestinales ou hémorroïdaires : 3.
- Hématome du psoas : 1.

Parmi les incidents discrets, nous rangeons les épistaxis et les hématuries minimales (dont l'une microscopique). Notons que, chez une malade, une épistaxis accompagnée de gingivorrhagie minime et d'une légère injection conjonctivale a précédé de quelques jours une hématurie microscopique. Ces incidents cédèrent tous dès l'interruption du tromexane et ne nécessitèrent aucune thérapeutique.

Il nous reste 8 hémorragies (sur 150, soit une proportion de 5,5 %). Nous allons les envisager en détail.

OBSERVATION 2

M^{me} G... a été soumise au traitement par le tromexane en raison d'une maladie mitrale compliquée d'infarctus pulmonaires à répétition. Une dose d'entretien de 450 à 600 mg permit de maintenir durant 6 semaines le taux de prothrombine au voisinage de 28 %. Par la suite, cette malade se soumit spontanément, durant 3 semaines, on ne sait pourquoi, à une dose quotidienne de 750 mg de tromexane, sans faire vérifier sa prothrombinémie. Elle présenta une hématurie de moyenne abondance et ne consulta qu'à ce moment, où le taux de prothrombine était de 6 %. La simple suppression du médicament anticoagulant, sans aucun autre traitement, amena le retour de la prothrombine à 40 % le premier jour, 55 % le second, 80 % le troisième, 100 % le quatrième.

OBSERVATION 3

Le D^r L..., ayant présenté des embolies pulmonaires sévères et récidivantes, fut traité par le tromexane. Les accidents disparurent aussitôt et le traitement poursuivi; le taux de prothrombine se maintenait aux alentours de 25 %, mais avec une dose d'entretien nettement supérieure à la posologie habituelle (750 mg, soit 2 comprimés 1/2). Survint une abondante hématurie, au décours de laquelle le taux de prothrombine avait été évalué à 25 %; en fait, après vérification à la Pitié, on constata que ce taux était tombé à zéro. Ici encore, la simple suppression de la médication permet d'obtenir en 48 heures un retour de la prothrombine à 72 %. Le traitement anticoagulant fut repris quelques jours plus tard et poursuivi pendant un mois sans aucun nouvel incident.

OBSERVATION 4

M^{me} C..., 65 ans, souffre depuis plusieurs années de crises d'angor; depuis quelques mois, apparition d'un myxœdème léger, mais indiscutable. Son médecin lui conseille de l'extrait thyroïdien à doses croissantes, mais discrètes. Dès que la quantité administrée dépasse 0,05 gr par jour, les crises d'angor deviennent plus fréquentes. C'est dans ces conditions que survient un infarctus du myocarde, qui motive l'entrée de la malade dans le service. Après 3 semaines de traitement par le tromexane, une hémorragie rectale se produit, alors que le taux de prothrombine est de 25 %, hémorragie d'ailleurs en rapport avec la présence d'hémorroïdes. Le simple arrêt de la thérapeutique anticoagulante permet d'arrêter l'hémorragie et de voir le taux de prothrombine remonter à 52 % en 24 heures et à 100 % en 48 heures.

OBSERVATION 5

M^{me} Ch..., 59 ans, traitée par le tromexane pour infarctus du myocarde, vérifié électriquement (infarctus postérieur), a présenté une hématurie de moyenne abondance, alors que son taux de prothrombine était à 12 %. Aucun traitement ne fut nécessaire et la suspension du tromexane releva le taux de prothrombine à 25 % le lendemain de l'accident, à 65 % le 2^e jour, à 100 % le 3^e jour.

OBSERVATION 6

M. Kr..., hospitalisé pour infarctus du myocarde, est traité par le tromexane. A la suite d'une hématurie survenant au 6^e jour, nous apprenons l'existence d'un polype vésical datant de plusieurs années et ayant déterminé de fréquentes hématuries. Le tromexane fut arrêté sur-le-champ et nous vîmes le taux de prothrombine remonter de 14 %, la veille de l'accident, à 65 % en 24 heures et 100 % en 48 heures.

OBSERVATION 7

M^{me} Pet..., 56 ans, a été traitée par le tromexane pour un infarctus du myocarde vérifié électriquement. Le taux de prothrombine de cette malade était resté voisin de 50 %, malgré une dose quotidienne de 1 1/2 à 2 comprimés. Avec 2 comprimés 1/2 par jour pendant 2 jours, le taux de prothrombine tombe à 16 %, et la malade présente alors une hémorragie intestinale. L'administration du tromexane fut interrompue, ce qui suffit à stopper l'hémorragie.

OBSERVATION 8

Parmi nos malades surveillés par l'épreuve de tolérance à l'héparine *in vitro*, M. Tr... est le seul qui présenta une hémorragie. Il s'agissait d'une thrombophlébite du membre inférieur

gauche survenant chez un sujet porteur d'un abcès du poumon dont la nature néoplasique nous paraissait probable; la bronchoscopie n'avait pu en faire la preuve. Ce malade avait, deux jours avant l'accident, un taux de prothrombine de 20 %; sa tolérance à l'héparine fournissait un chiffre approximativement double de celui du témoin. Il se produisit une hémorragie intestinale de sang rouge, de moyenne abondance, qui cessa d'ailleurs avec la suppression du tromexane. Peut-être convient-il d'attribuer cet accident à un abaissement de la résistance capillaire?

OBSERVATION 9

Cette très intéressante observation a déjà fait l'objet d'une publication (84).

M^{me} B..., 43 ans, est porteuse depuis l'enfance d'une cardiopathie mitrale rhumatismale, malgré laquelle elle a pu mener à bien trois grossesses. Elle est restée très active, jusqu'au moment où, le 8 mai 1950, elle entre à la clinique médicale de la Pitié. Les jours précédents, elle a ressenti à plusieurs reprises des douleurs avec sensation de froid dans les membres inférieurs, elle s'est plainte de palpitations, et le médecin traitant a constaté que le cœur, jusque-là régulier, était en arythmie complète, et que le foie était gros et sensible. Au cours de sa première nuit à l'hôpital, la malade ressent une douleur vive et prolongée dans les jambes, qui sont encore douloureuses le matin. A l'examen, les deux membres inférieurs sont froids et l'on ne perçoit aucun battement des fémorales et des artères sous-jacentes; les oscillations sont complètement abolies à droite comme à gauche, du haut en bas des membres inférieurs. On pratique une infiltration novocaïnique bilatérale du sympathique lombaire, qui provoque une sensation de chaleur. On prescrit une médication vasodilatatrice et antispasmodique (papavérine 0,05 deux fois par jour en intramusculaire, et 1 comprimé 1/2 (0,075) de 2.249 F ou dilvasène). Enfin, un traitement anticoagulant mixte est également institué, comportant l'administration simultanée d'héparine (125 mg en intraveineuse toutes les 6 heures) et de tromexane (300 mg *per os* toutes les 8 heures). A partir de la 36^e heure, les injections d'héparine sont interrompues et une dose quotidienne de 450 mg de tromexane permet de maintenir entre 15 et 20 % le taux de prothrombine, qui est contrôlé à peu près chaque jour. En même temps, on continue à faire une infiltration novocaïnique quotidienne du sympathique lombaire, des deux côtés le premier jour, puis alternativement à droite et à gauche (20 à 30 cm³ à 1 %). Ces mesures thérapeutiques semblent donner un résultat satisfaisant. Le poulx fémoral est de nouveau faiblement perçu le 12 mai à gauche, le 13 à droite; les oscillations atteignant le 25 mai : à gauche, 4 1/2 au tiers inférieur de cuisse et 1/2 au

tiers inférieur de jambe; à droite, 3/4 au tiers inférieur de cuisse, 1/4 au tiers inférieur de jambe. Les membres inférieurs restent froids et engourdis, mais aucun phénomène nécrotique ne se dessine. Il ne s'est pas produit d'autres accidents emboliques; la malade reste apyrétique. Mais son foie est gros et douloureux. Le poids augmente de 2 kg, en même temps qu'elle se sent un peu oppressée. On hésite à lui administrer de la digitale, car l'oblitération artérielle a justement suivi de près la prise d'une dose initiale de XX gouttes de digitaline cristallisée au 1/1.000°. Le 30 mai est pratiquée, comme chaque jour, l'infiltration du sympathique lombaire : c'est la vingtième; elle est faite ce jour-là seulement à droite. Le lendemain, la malade se plaint d'avoir commencé à ressentir, peu de temps après cette infiltration, une douleur inhabituelle dans la fosse iliaque droite, irradiant vers la face antéro-externe de la cuisse. La douleur se fait de plus en plus pénible dans la journée du 31 mai; une masse volumineuse et très sensible se développe dans la fosse iliaque droite et entraîne une certaine parésie intestinale avec météorisme. La tension artérielle reste à 12/8, le pouls s'accélère un peu, et surtout la malade pâlit, cependant que le chiffre des globules rouges s'abaisse à 2.650.000. Le diagnostic d'hématome profond est évident; on interrompt les infiltrations sympathiques et le traitement anticoagulant. Vingt-quatre heures plus tard, le taux de prothrombine est déjà remonté spontanément de 11 à 48 %. L'hématome s'étale sans grossir, l'anémie ne s'accroît pas. Mais bientôt les phénomènes emboliques reprennent, essentiellement sous forme d'infarctus pulmonaires répétés; l'ischémie des membres inférieurs s'aggrave et les pouls fémoraux disparaissent à nouveau; une hémiplegie gauche s'installe le 9 juin, et la malade succombe le 15.

L'autopsie confirme l'existence d'une mitralite ancienne sans surinfection oslérienne. Foie cardiaque. Infarctus pulmonaires multiples, récents. Petit infarctus du rein gauche. Le cou et la tête ne peuvent être examinés. Les deux iliaques primitives sont le siège de thromboses adhérentes qui, vers le haut, fusionnent dans la partie terminale de l'aorte en un caillot peu adhérent. Vers le bas, les artères sont libres à partir de la bifurcation des iliaques. Il n'y a pas d'infarctus mésentérique. La gaine du psoas droit est distendue par un volumineux hématome qui contient environ 200 cm³ de caillots et infiltre les tissus voisins; il n'est pas possible de repérer une rupture vasculaire. Le siège de l'hématome et l'infiltration hémorragique des masses musculaires sous-jacentes laissent à penser que le foyer hémorragique se trouvait bien situé dans les masses musculaires lombaires. Le côté opposé est normal.

En résumé, peu après l'apparition d'une arythmie complète, une mitrale fait une oblitération embolique des deux artères iliaques. On pratique des infiltrations répétées du sympathique lombaire, en même temps qu'on soumet la malade aux anticoagulants. Tout va bien jusqu'à la vingtième infiltration

lombaire, qui provoque la constitution d'un hématome rétro-péritonéal très volumineux, obligeant à interrompre le traitement anticoagulant. L'hémorragie reste circonscrite, mais la reprise des accidents emboliques provoque la mort quinze jours plus tard.

Que conclure de ces observations d'hémorragies?

On est tout d'abord frappé par la bénignité relative des accidents provoqués par le tromexane. En effet, en dehors de l'observation 9, nous n'avons observé aucune hémorragie mortelle. Encore faut-il rappeler que la mort de notre malade ne fut pas provoquée par l'hémorragie, mais par les accidents emboliques consécutifs à l'arrêt de la thérapeutique anticoagulante. La facilité avec laquelle les hémorragies ont été jugulées par simple suppression du tromexane contraste singulièrement avec la gravité des accidents provoqués par le dicoumarol.

Rappelons en effet que ALLEN et ses collaborateurs (cités par WEISS (83)) avaient, sur 870 cas traités par le dicoumarol, observé 4 hémorragies mortelles. En France, rappelons les observations publiées par PASTEUR-VALLÉRY-RADOT (48), PARAF (47), POLLET (50), SIGUIER (62) et J.-P. SOULIER (67). Dans toutes ces observations, les accidents furent particulièrement graves, d'allure tout à fait catastrophique, et nécessitèrent, pour être jugulés, des transfusions sanguines, abondantes et répétées, de hautes doses de vitamine K intraveineuse; malgré cela, le taux de prothrombine n'est remonté que très lentement en raison du pouvoir cumulatif du dicoumarol. Récemment encore, WEISS et HOLLENDER (83) rapportaient le cas d'un accident mortel, survenu après l'administration d'une dose très faible de dicoumarol (400 mg en 48 heures). Ce malade, gastrectomisé 6 jours avant le début de la thérapeutique, présentait une hémorragie digestive diffuse que rien ne réussit à arrêter. (On administra une quantité totale de 4 litres 400 de sang frais.) A l'autopsie, on constata que les sutures gastriques étaient normales, tandis que la muqueuse du colon était congestionnée et recouverte d'un piqueté hémorragique.

Rien de tel dans les accidents que nous avons personnellement observés avec le tromexane, où toujours le taux de prothrombine remonta facilement et l'hémorragie s'arrêta, sans que l'on eut besoin de transfuser les malades ni de leur administrer de vitamine K.

Dans la littérature relative au tromexane, notre opinion sur la bénignité des accidents se trouve confirmée. Ainsi :

— REINIS et KUBIK (57) observent, sur 222 cas, 12 hémorragies bénignes et 4 hématuries de moyenne abondance, une d'entre elles ayant nécessité une transfusion sanguine.

— Sur 73 malades, DELLA SANTA a observé 7 accidents hémorragiques bénins et 3 hématuries abondantes, dont l'une fut mortelle. Cette dernière est survenue chez une femme de 79 ans hospitalisée pour un état subcomateux, avec hémiplégie

droite transitoire ayant fait porter le diagnostic de thrombose cérébrale. La mort est en partie explicable par des phénomènes d'ischémie cérébrale d'origine vasculaire (13).

— La statistique de VON HUEBER (76) ne compte pas d'hémorragies (30 cas traités par le tromexane).

— OLIVIER (42) n'a, lui non plus, observé aucun accident hémorragique sur les 40 phlébites qu'il a traitées par le tromexane.

— BARKER et ses collaborateurs (2), sur 43 malades, ont constaté 3 saignements légers.

— BRANDES et ses collaborateurs (5) n'ont déploré aucun accident sur 17 cas traités.

De nos observations ainsi que de celles rapportées par les autres cliniciens, il ressort qu'un certain nombre des accidents hémorragiques est imputable à un manque de surveillance ou à une erreur de posologie.

Les hématuries de nos observations 2 et 3 sont, sans aucun doute, en rapport avec une surveillance défectueuse des taux de prothrombine. Les observations 4 et 6 démontrent la nécessité d'éliminer des bénéficiaires de la thérapeutique anticoagulante les porteurs d'hémorroïdes et de polypes vésicaux, et en général tous les malades présentant des lésions muqueuses susceptibles de saigner. Quant à l'observation 9, elle montre le danger des piqûres profondes chez les sujets soumis aux anticoagulants. Il convient d'éviter non seulement les infiltrations novocaïniques profondes, mais aussi, dans la mesure du possible : ponctions pleurales et lombaires, ponctions d'ascite et d'organes. C'est également l'avis de O'CONNOR, qui a publié une observation analogue à la nôtre (41).

VII. — Contre-indications.

En conclusion, la contre-indication majeure au traitement anticoagulant est constituée par les états hémorragiques : hémophiles, ictères hémolytiques, purpuras thrombopéniques. D'une façon générale, s'abstenir d'une telle thérapeutique chez les sujets ayant saigné de façon anormale dans le passé, chez les porteurs d'ulcère ou de néoplasma digestif, de calcul urinaire, de polypes génitaux ou urinaires, de fibromes. Avant la mise en œuvre du traitement, il faudra donc, par un interrogatoire précis, un examen soigneux, rechercher ces contre-indications. De même, il faut éliminer les sujets porteurs de surfaces cruantées superficielles, les malades venant de subir une opération chirurgicale sur le système nerveux ou sur le thorax, et en général tous les sujets récemment opérés et dont l'hémostase a été difficile ou incomplète.

Les lésions hépatiques ou rénales discrètes ne sont pas une contre-indication absolue, mais, si ces lésions sont patentes, le traitement par le tromexane ne sera pas préconisé.

Nous pensons qu'il faut éviter, chez la femme enceinte, toute thérapeutique anticoagulante; mais les avis sont partagés sur ce point. ADAMSON et ses collaborateurs (1) estiment que le traitement par le dicoumarol est sans danger pendant la grossesse. JOSSERAND et BLANC (30) ont rapporté une très belle observation d'une malade qui, ayant présenté des accidents gravido-cardiaques graves au 4^e mois de la gestation, fut pratiquement sauvée par le dicoumarol. Il n'y eut aucune perturbation pour la mère lors de l'accouchement; l'enfant était normal. Pour notre part, nous pensons que le tromexane peut être dangereux pour l'enfant, comme en témoigne l'observation de SACHS et LABATE (60) concernant une jeune femme de 23 ans, multipare, avec thrombophlébite et embolie pulmonaire, qui fut traitée par le dicoumarol et dont le fœtus est mort par hémorragie *in utero*.

VIII. — Indications et résultats thérapeutiques.

Les indications du tromexane, comme celles de tout anticoagulant, sont essentiellement la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolisante.

1. — LES PHLÉBITES

Au cours des thromboses et de leurs embolies, le traitement anticoagulant vise essentiellement à inhiber l'extension du caillot et à éviter l'apparition ou la récurrence d'embolies.

a) A la période de « *phlegmatia alba dolens* », ou thrombo-phlébite des auteurs scandinaves et nord-américains, le caillot est adhérent, l'affection est peu emboligène; le traitement va s'efforcer de prévenir l'apparition d'une thrombose veineuse contralatérale, phénomène assez fréquent et souvent latent, ainsi que les troubles fonctionnels post-phlébitiques permettant la mobilisation du malade.

b) Au stade initial de phlébothrombose, l'intérêt du traitement n'est pas discutable; le caillot peu organisé risque, en effet, de se transformer en embolie. Le pronostic vital impose ici la thérapeutique anticoagulante.

Un tel traitement peut également avoir une valeur préventive; il est logique de le mettre en œuvre après une intervention chirurgicale chez les obèses, les porteurs de varices, les insuffisants cardiaques, les sujets ayant déjà présenté des phlébitis, les malades immobilisés au lit pour une longue durée; on agit de même après les interventions pelviennes, les hernies, les appendicites suppurées, dans le post-partum et le post-abortionum. Le traitement sera commencé au 4^e ou 5^e jour après l'intervention, à moins toutefois que la plaie opératoire ne soit drainée ou que l'hémostase n'ait été difficile.

Selon les cliniciens scandinaves et américains, d'excellents résultats ont été observés en ce qui concerne les thromboses. BAUER, ALLEN, BARKER, ZILLIACUS, entre autres, ont apporté des statistiques massives dans lesquelles la mortalité des phlébites est passée de 16-18 % à 1 % par l'héparine ou le dicoumarol.

Pour le tromexane, il paraît, selon REINIS et KUBIK (13), BURT, WRIGHT et KUBIK (10), être tout aussi efficace que le dicoumarol dans le traitement des thromboses et des embolies.

CL. OLIVIER (42) estime que, dans les 40 phlébites qu'il a traitées par le tromexane, la disparition des signes généraux et physiques s'est effectuée aussi rapidement avec ce médicament qu'avec le traitement mixte héparine-dicoumarol. Sur 2 sujets chez lesquels il a pratiqué des phlébographies avant et après tromexane, le film montre un arrêt d'extension de la thrombose et la désobstruction des segments oblitérés, tout comme ce qui fut observé avec d'autres anticoagulants.

Nos résultats personnels portent sur 66 malades :

— 50 phlébites, se décomposant en :

15 phlébites médicales, dont 13 bons résultats,
23 phlébites obstétricales, toutes guéries,
13 phlébites chirurgicales, comportant 2 échecs;

— 13 embolies post-phlébitiques, avec 1 échec;

— 3 phlébites à répétition (classées dans le tableau « Maladies thrombosantes à poussées successives »), où 2 échecs ont été enregistrés.

Il importe d'interpréter nos insuccès :

— Les 2 phlébites chirurgicales non améliorées sont survenues, l'une dans un néoplasme du col utérin et amenée dans le service dans un état cachectique, l'autre chez une malade opérée de cancer gastrique. Ces deux malades sont mortes sans qu'aucune amélioration n'ait été apportée à leur état par le traitement anticoagulant; ajoutons qu'aucune hémorragie ne fut constatée.

— Des 2 phlébites à répétition non améliorées, l'une concernait une malade pour laquelle le traitement anticoagulant était, en fait, contre-indiqué.

OBSERVATION 10

Il s'agit de M^{me} L..., qui, depuis plusieurs années, a présenté toute une série de phlébites atteignant l'un ou l'autre des quatre membres. La poussée initiale fut une phlébite cérébrale, publiée à l'époque par M. GARCIN. Fait particulier, les poussées phlébitiques étaient accompagnées de déglobulisation. De multiples traitements avaient été tentés chez cette malade, sans aucun résultat. L'étiologie restait mystérieuse, malgré un

grand nombre d'examens paracliniques. Elle fut envoyée à la clinique médicale de la Pitié, en vue d'un traitement par le tromexane. Ce traitement fut totalement inefficace, puisque la malade a présenté, sous anticoagulants, une nouvelle poussée phlébique, accompagnée de déglobulisation. Ultérieurement fut découverte l'existence d'une hernie diaphragmatique. La thérapeutique anticoagulante, dès lors, ne se justifiait plus : elle était même inopportune, en raison du risque d'hémorragie digestive lié à la hernie diaphragmatique. Cette malade fut très améliorée par la médication martiale. Une intervention fut tentée pour guérir radicalement cette malade ; malheureusement, la hernie récidiva peu après l'intervention.

OBSERVATION 11

M. D..., 48 ans, présenta d'abord un infarctus pulmonaire : la phlébite causale ne se révéla qu'un mois et demi après le début embolique. Le malade, soumis alors au traitement par le tromexane, fut rapidement amélioré : chute de température quasi immédiate (elle était demeurée élevée, malgré la pénicilline administrée en ville), amélioration rapide des signes locaux, résultats fonctionnels excellents. Mais, quelques semaines après la suspension du traitement, nouvelle embolie, suivie à brève échéance d'un élément phlébique qui, comme la première fois, s'est avéré d'aspect superficiel. Nouveau traitement, bientôt suivi de ligature de la veine cave inférieure.

Il faut remarquer que l'échec est très relatif dans ce cas, puisque le malade n'a pas présenté d'embolie sous anticoagulant.

— Les deux échecs des phlébites médicales :

OBSERVATION 12

M^{me} L... présente une phlébite du membre supérieur droit. L'administration de tromexane n'a duré qu'une semaine, car, devant le peu d'amélioration des signes locaux, la persistance des signes fonctionnels, on pratiqua une phlébectomie.

OBSERVATION 13

M. Ta..., 22 ans, a été hospitalisé pour phlébite du membre inférieur droit étendue à la veine cave inférieure. Les résultats fournis par la thérapeutique anticoagulante furent peu satisfaisants, la température restant élevée et la résistance à l'héparine montrant, malgré un taux de prothrombine voisin de 20 %, que le sang était hypercoagulable. Dans ces conditions, on institua un traitement mixte héparine-tromexane, avec un résultat meilleur. Le malade a été guéri sans accident ni séquelle.

— La malade atteinte d'embolie pulmonaire :

OBSERVATION 14

M^{me} G..., malgré un traitement par dicoumarol, puis par tromexane, a présenté une reprise des signes de phlébite, compliquée d'embolie pulmonaire. Ces accidents se sont d'ailleurs produits sous dicoumarol; ce dernier fut alors remplacé par le tromexane, qui n'apporta aucune amélioration, la malade restant fébrile, avec persistance des signes locaux. Il est vraisemblable qu'une épreuve de tolérance à l'héparine aurait permis de classer ce sujet dans les cadres des hypercoagulables, malgré la thérapeutique instituée.

En dehors de ces échecs, tous nos malades ont très bien répondu à la thérapeutique par le tromexane. En règle générale, les signes généraux ont disparu rapidement après le début du traitement anticoagulant : la température est redescendue à la normale en 3 ou 4 jours, tandis que le pouls ralentissait. De même, amélioration rapide, quoique plus lente, des signes locaux : œdème, douleur. Il faut noter que l'état local, en particulier l'élément œdème, disparaît d'autant plus vite que le traitement est plus précoce. Nos malades ont été levés précocement, la mobilisation commençant dès le retour de la température à la normale. Nous n'avons observé aucune embolie au moment du lever.

Nous traitons actuellement nos malades atteints de phlébite de la façon suivante :

— En cas de thrombophlébite avérée : un traitement purement tromexanique durant 3 semaines environ, dont l'efficacité est surveillée par des dosages répétés de prothrombine et des tests à l'héparine. La mobilisation passive est commencée dès le retour de la température à la normale. Mobilisation passive, suivie, un ou deux jours plus tard, du premier lever.

— En cas de phlébothrombose, avec ou sans embolie : nous préconisons un traitement mixte héparine-tromexane durant 24 ou 36 heures, puis nous administrons le tromexane seul, et procédons comme dans le cas précédent.

— En cas de thrombophlébites à répétition : il est logique de faire subir au malade un traitement à long terme, comme l'ont préconisé FOLEY et WRIGHT (19). Si les phlébites se compliquent d'infarctus pulmonaires à répétition, l'intervention chirurgicale paraît justifiée.

Nous n'avons pas pratiqué de thérapeutique par le tromexane à titre préventif après intervention chirurgicale, post-partum ou post-abortion.

Nous n'avons pas non plus l'expérience du traitement d'autres thromboses veineuses : pyléthromboses, thrombophlébites cérébrales ou rétiniennes, priapisme. Peu de documents ont été publiés sur ces cas particuliers, vraisemblablement justiciables d'un traitement anticoagulant.

2. — LES EMBOLIES

Parmi les embolies non phlébitiques, nous relevons :

a) 15 embolies isolées :

- 4 oblitérations artérielles périphériques :
 - 3 chez des mitraux,
 - 1 thrombose sénile de l'artère axillaire;
- 2 embolies cérébrales chez des mitraux en arythmie complète;
- 9 embolies pulmonaires :
 - 6 mitrales,
 - 2 traumatiques,
 - 1 chez un asystolique.

b) 16 embolies à répétition :

- 14 chez des mitraux :
 - 4 pulmonaires,
 - 1 cérébrale,
 - 8 cérébrales et pulmonaires,
 - 1 cérébrale, pulmonaire et périphérique;
- 2 septicémies avec embolies pulmonaires répétées.

Si l'on excepte de cette statistique les embolies des artères périphériques, sur lesquelles nous reviendrons plus loin, tous nos résultats furent excellents, quelle que soit l'étiologie. Les accidents emboliques cessèrent dès le début du traitement anticoagulant; en ce qui concerne les accidents cérébraux, nous avons même observé une amélioration des paralysies.

En examinant cette statistique, on est frappé par le nombre d'embolies survenues chez des mitraux. Dans les travaux étrangers, ceux de FOLEY et WRIGHT (19) en particulier, a été soulignée l'importance des résultats fournis par la thérapeutique anticoagulante dans les accidents artériels à répétition des cardiopathies valvulaires. Ces embolies sont surtout fréquentes chez les mitraux en arythmie complète, et constituent un risque considérable. Si, en effet, les premiers accidents rétrocedent sans séquelles, il n'en est pas de même des suivants, les malades devenant, relativement jeunes, de grands impotents. Dans de tels cas, la thérapeutique anticoagulante est susceptible de résultats spectaculaires : dès qu'est institué le traitement, les embolies cessent et l'état du malade reste satisfaisant tant que la médication est poursuivie.

5 de nos malades ont ainsi reçu du tromexane pendant une longue période sans aucun accident embolique ou hémorragique. Il convient cependant de formuler certaines réserves au sujet de ces traitements prolongés, que l'on réservera de préférence à des sujets compréhensifs, mis au courant des

difficultés de cette thérapeutique et capables de se soumettre à une surveillance indispensable. Ces traitements prolongés sont entrepris après hospitalisation du malade; il est nécessaire de régler parfaitement la dose d'entretien nécessaire. Le traitement ne sera ensuite poursuivi ambulatoirement qu'à la condition d'avoir un taux de prothrombine suffisamment stable et une marge de sécurité suffisante entre les doses toxiques et les doses efficaces. Il sera, de plus, nécessaire de surveiller le traitement par un temps de Quick et une épreuve de tolérance à l'héparine hebdomadaires. Ces déterminations devront être réalisées dans un laboratoire particulièrement sûr.

En ce qui concerne les oblitérations artérielles périphériques, nos résultats ont été décevants :

— Chez une de nos malades (observation 9), nous avons eu tout d'abord des résultats intéressants, la circulation artérielle paraissant se rétablir après embolie de la bifurcation aortique. Malheureusement, à la suite d'infiltrations lombaires, un volumineux hématome rétropéritonéal a nécessité l'arrêt du tromexane. Les embolies ont alors immédiatement récidivé, entraînant la mort de la malade.

— Une autre malade, atteinte d'embolie axillaire, a dû subir une embolectomie, le traitement anticoagulant paraissant inefficace.

— Une femme fut traitée par anticoagulants après une embolectomie de la bifurcation aortique; le résultat ne fut pas satisfaisant, la reperméabilisation ne s'opérant que d'un côté; le membre opposé dut être amputé par la suite.

— Citons enfin une thrombose sénile de l'artère axillaire, dans laquelle le tromexane n'eut aucun effet et où l'amputation fut jugée nécessaire.

Ces résultats sont donc moins bons que ceux de REINIS (58), qui se résument ainsi :

— Embolies périphériques	70 %	d'améliorations
— Maladie de Burger	76 %	»
— Artério-sclérose	50 %	»

3. — LES INFARCTUS DU MYOCARDE

Au cours de cette affection, il se forme souvent des thrombi dans les cavités cardiaques, au contact de l'endocarde lésé. Ces « thromboses murales » peuvent donner lieu à des embolies de la grande ou de la petite circulation. Par ailleurs, la diminution du débit cardiaque, la chute tensionnelle, les réactions vaso-motrices entraînent dans les artères de la grande circulation des perturbations qui favorisent l'établissement de thromboses. Ces mêmes facteurs, joints à l'immobilisation prolongée au lit de ces malades, favorisent l'apparition de

thrombo-phlébites dans les petites veines des extrémités. Le traitement anticoagulant doit donc améliorer le pronostic de cette affection.

D'importantes statistiques ont été publiées par les cliniciens américains travaillant sous la direction de WRIGHT (86). 432 malades ont été soumis au traitement anticoagulant, tandis que 368 sujets, étudiés en même temps, ont servi de témoins. La médication préconisée a réduit le pourcentage d'accidents thrombo-emboliques (11 % au lieu de 25 %) ainsi que le pourcentage de la mortalité consécutive à ces accidents. La mortalité par asystolie ou par rupture cardiaque étant restée pratiquement inchangée (12 % contre 14 %). La léthalité globale des traités est de 15 %, celle des témoins de 24 %. Notons qu'on constata chez les témoins 6 % d'hémorragies, et chez les traités 12 %.

Nos résultats personnels concordent avec ceux des auteurs américains :

45 OBSERVATIONS

Accidents thrombo-emboliques survenus sous tromexane	Morts consécutives à ces accidents	Mortalité globale	Morts par asystolie	Mort subite inexpliquée
2	1	6	4	1
4,5 %	2,2 %	13,5 %	9 %	2,2 %

Nous avons administré aux malades :

— tantôt un traitement mixte héparine-tromexane durant 24 à 36 heures, puis tromexane seul. Ceci en cas d'infarctus sévère ou lorsque, datant de quelques jours, l'infarctus était déjà compliqué d'accidents thrombo-emboliques;

— tantôt le tromexane seul, lorsque l'allure clinique le justifiait ou lorsque l'infarctus, datant déjà de plusieurs jours, ne présentait aucune complication.

4. — AUTRES INDICATIONS

D'autres indications peuvent justifier le traitement par le tromexane :

— les gelures;

— la chirurgie vasculaire, le tromexane pouvant ici prévenir les thromboses susceptibles de survenir au niveau du vaisseau lésé. Rappelons que dans ces cas il est indispensable d'avoir une hémostase parfaite et d'être très sûr de la qualité des anastomoses.

Nous avons eu l'occasion d'utiliser trois fois le tromexane après chirurgie vasculaire, avec deux bons résultats. Dans le troisième cas, par contre, un crachat hémoptoïque fut expectoré, malgré les anticoagulants. Il s'agissait d'une grande asystolie pulmonaire ayant nécessité une ligature de la veine cave inférieure.

— Au cours de l'endocardite d'OSLER, l'emploi des anticoagulants est très discuté, car des incidents sérieux ont été observés lors de l'association pénicilline-héparine. Cependant, l'administration d'anticoagulants serait un adjuvant précieux des antibiotiques dans les formes à hémoculture négative.

— Au cours d'une sclérose en plaques, enfin, nous avons utilisé le tromexane sans aucun résultat.

TABLEAUX

résumant

nos observations



A. — PREMIER GROUPE DE PHLEBO-THROMBOSES (24 observations)

NOM	DIAGNOSTIC	Dose initiale de Tromexane (en milligr.)	Délai d'action sur le taux de prothrombime
♂ R..., 57 ans ..	Phlébo-thrombose du membre inférieur inférieur chez un asystolique.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♂ A...,	Phlébo-thrombose chez un coronarien ayant présenté un infarctus du myo- carde un an auparavant.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♀ G..., 29 ans ..	Phlébo-thrombose post-abortum.	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♀ Zw..., 31 ans..	Phlébo-thrombose « post-grippale ».	900 (3 comprimés)	36 heures
♀ B..., 22 ans ..	Phlébo-thrombose post-partum.	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♀ Lo..., 39 ans ..	Phlébo-thrombose post-partum.	1.200 (4 comprimés)	30 heures
♀ Vaz..., 38 ans..	Phlébo-thrombose post-partum (3 phlébi- tes antérieures).	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♀ Ber..., 28 ans..	Phlébo-thrombose post-partum chez une variqueuse.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♀ Kri..., 45 ans..	Phlébo-thrombose après hystérectomie p ^r fibrome.	1.200 (4 comprimés)	36 heures
♀ Jar..., 29 ans..	Phlébo-thrombose « à bascule » sur le membre opposé d'une thrombo-phlébite constituée.	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♀ Viv..., 59 ans..	Phlébo-thrombose après hystérectomie p ^r cancer du col.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♀ Bol..., 19 ans ..	Phlébo-thrombose post-partum chez une mitrale.	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♂ Mo..., 68 ans	Phlébo-thrombose après gastrectomie pour cancer infecté.	900 (3 comprimés)	36 heures
♀ Mer..., 46 ans..	Phlébo-thrombose « à bascule » après hystérectomie pour cancer du col.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♂ C..., 72 ans ..	Phlébo-thrombose après intervention pour cancer de la prostate.	900 (3 comprimés)	36 heures
♀ For..., 22 ans..	Phlébo-thrombose post-partum.	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♀ Dar..., 31 ans..	Phlébo-thrombose post-partum.	1.200 (4 comprimés)	36 heures
♀ Bal..., 41 ans..	Phlébo-thrombose après hystérectomie.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♂ Sa..., 50 ans ..	Phlébo-thrombose cryptogénétique.	900 (3 comprimés)	36 heures
♀ Fer..., 32 ans..	Phlébo-thrombose post-abortum.	450 (1 comprimé 1/2)	24 heures
♀ Ga..., 56 ans..	Phlébo-thrombose. Ulcère variqueux (3 phlébites antérieures).	900 (3 comprimés)	48 heures
♂ G...,	Phlébo-thrombose chez un asystolique.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♀ Go..., 22 ans ..	Phlébo-thrombose post-abortum.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♂ Ja..., 46 ans ..	Phlébite et ulcère variqueux.	900 (3 comprimés)	36 heures

B. DEUXIÈME GROUPE DE THROMBO-PHLEBITES CONSTITUÉES

♀ R..., 56 ans..	Thrombo-phlébites à répétition.	900	24 heures
♂ D..., 48 ans..	Thrombo-phlébite chez un cancer d'esto- mac avec cancer de foie.	900	(mesurée seulement le 3 ^e jour)
♂ Fos..., 71 ans..	Thrombo-phlébite après prostatectomie.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♀ Is..., 19 ans ..	Thrombo-phlébite post-abortum.	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♀ All..., 25 ans..	Thrombo-phlébite post-partum.	1.200 (4 comprimés)	24 heures

PHLÉBITES

24 cas de phlébo-thromboses,
26 cas de thrombo-phlébitis.

Taux de prothrombinémie (Quick)	Dose d'entretien (en comprimés)	Taux moyen de prothrombinémie	RESULTATS	Incidents	REMARQUES
11 % (24 h.)	1/2 à 2	Entre 10 et 30 %	Excell.	0	
12 % (48 h.)					
12 % (24 h.)	2	Entre 11 et 50 %	Bons	0	
12 % (3 ^e j.)					
27 %	1 à 2 1/2	Aux alentours de 25 %	Excell.	0	
39 %	2	Entre 20 et 30 %	Excell.	0	
18 %	1 1/2	Aux alentours de 20 %	Excell.	0	
16 %	1 à 2	Entre 12 et 30 %	Excell.	0	
19 %	1	Entre 25 et 35 %	Excell.	0	
19 % (24 h.)	1 1/2	Entre 15 et 25 %	Excell.	0	
16 % (48 h.)					
21 %	1 à 2	Aux alentours de 20 %	Excell.	0	
32 %	1 1/2	Entre 15 et 29 %	Excell.	0	
11 % (24 h.)	1 à 2	Entre 20 et 35 %	Excell.	0	
13 % (48 h.)					
11 %	1/2 à 1	Aux alentours de 25 %	Excell.	0	
28 %	1	Irrégulier entre 20 et 55 %	Médiocres		Mort quelques jours après l'intervention sans hémorragie.
19 % (24 h.)	1/2 à 1	Aux alentours de 25 %	Excell.	0	
17 % (48 h.)					
31 %	1 1/2	Entre 18 et 38 %	Bons	0	
16 %	1 à 2	Aux alentours de 25 %	Excell.	0	
14 %	1/2 à 1 1/2	Entre 15 et 28 %	Excell.	0	
18 % (24 h.)	1 à 2	Aux alentours de 20 %	Excell.	0	
19 % (48 h.)					
21 %	1 à 1 1/2	12 à 24 %	Excell.	0	
34 %	1 1/2	20 à 40 %	Bons	Hématuration minime	
22 %	1 1/2		Excell.	0	Bien qu'après l'arrêt involontaire le taux de prothrombine soit remonté à 65 % puis resté élevé avec une résistance à l'héparine mon- trant l'insuffisance du traitement.
16 % (24 h.)	1/2 à 1	20 à 40 %	Bons	0	Décédé par insuffi- sance cardiaque 15 jours après ar- rêt du traitement, sans hémorragie.
16 % (48 h.)					
11 % (24 h.)	1 à 1 1/2	12 à 27 %	Excell.	0	
12 % (48 h.)					
28 %	1 1/2		Médiocres	0	

observations)

33 %	1 1/2 à 2	30 à 40 %	Bons	0	
15 %	1 à 2	10 à 20 %	Bons	0	Décédé de son néo- plasme sans hé- morrhagie.
2 % (24 h.)	1 1/2 à 2 1/2	Aux alentours de 20 %	Excell.	0	
8 % (48 h.)					
21 %	1 à 2	Entre 12 et 28 %	Excell.	0	
33 %	1 1/2	Aux alentours de 20 %	Excell.	0	

NOM	DIAGNOSTIC	Dose initiale de Tromexane (en milligr.)	Délai d'ac- tion sur le taux de prothrombi
♀ Lem..., 47 ans.	Thrombo-phlébite double après hystérec- tomie.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♂ Ser..., 58 ans.	Thrombo-phlébite du membre supérieur après gastrectomie.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ Qué..., 51 ans.	Thrombo-phlébite après hystérectomie p ^r fibrome.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♂ Pé..., 75 ans.	Thrombo-phlébite après prostatectomie.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ D..., 31 ans.	Thrombo-phlébite « à bascule » post- partum.	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♀ Far..., 22 ans.	Thrombo-phlébite post-partum.	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♀ R..., 33 ans.	Thrombo-phlébite post-partum (4 thrombo- phlébites antérieures).	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♀ Mor..., 26 ans.	Thrombo-phlébite double post-partum.	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♀ Jor..., 32 ans.	Thrombo-phlébite post-partum (2 thrombo- phlébites antérieures).	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♀ Na..., 21 ans.	Thrombo-phlébite double post-partum.	1.200 (4 comprimés)	36 heures
♀ P..., 48 ans.	Thrombo-phlébite après hystérectomie.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♂ Tor..., 77 ans.	Thrombo-phlébite après prostatectomie.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ B..., 33 ans.	Thrombo-phlébite double post-partum.	1.200 (4 comprimés)	36 heures
♀ Ver..., 25 ans.	Thrombo-phlébite post-partum.	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♀ Lab..., 61 ans.	Thrombo-phlébite double après hystérec- tomie pour cancer du col chez une cachectique.	900 (3 comprimés)	
♀ M..., 28 ans.	Thrombo-phlébite post-partum.	1.200 (4 comprimés)	36 heures
♀ Br..., 31 ans.	Thrombo-phlébite à forme quadriplé- gique post-partum (enfant macéré).	1.200 (4 comprimés)	24 et 36 heures
♀ Bo..., 58 ans.	Thrombo-phlébite chez une diabétique.	600 (2 comprimés)	24 et 48 heures
♀ L..., 43 ans.	Thrombo-phlébite du membre supérieur droit.	600 (2 comprimés)	24 heures
♂ Ta..., 22 ans.	Thrombo-phlébite étendue à la V.C.1 (si- gnes rénaux).	600 (2 comprimés)	24 heures
♂ Tr..., 53 ans.	Thrombo-phlébite (abcès néoplasique du poumon).	900 (3 comprimés)	72 heures

Taux de thrombinémie (Quick)	Dose d'entretien (en comprimés)	Taux moyen de prothrombinémie	RESULTATS	Incidents	REMARQUES
1 % (24 h.)	1 1/2 à 2	Entre 24 et 35 %	Bons	0	
7 % (48 h.)	2	Aux alentours de 35 %	Bons	0	Décédé de son cancer sans hémorragie.
39 %					
8 % (24 h.)	1 1/2 à 2	Aux alentours de 30 %	Bons	0	
8 % (48 h.)	1 à 2	Entre 20 et 30 %	Bons	0	Décédé de son cancer sans hémorragie.
18 %					
16 %	1 1/2 à 2	Aux alentours de 20 %	Excell.	0	
22 %	1/2 à 1 1/2	Entre 15 et 25 %	Excell.	0	
19 %	1 à 1 1/2	Aux alentours de 20 %	Excell.	0	
28 %	1/2 à 1	Entre 20 et 35 %	Excell.	0	
1 % (24 h.)	1 1/2 à 2	Aux alentours de 25 %	Excell.	0	
31 % (48 h.)	1 à 2	Entre 20 et 30 %	Excell.	0	
1 % (24 h.)	1 1/2 à 2	Aux alentours de 30 %	Excell.	0	Trois variations subites, inexplicables de la P. (clochers à 52, 60, 48).
1 % (48 h.)					
47 %	2	Entre 25 et 40 %	Bons	0	
11 %	1/2 à 1 1/2	Entre 15 et 20 %	Excell.	0	
26 %	1 à 1 1/2	Aux alentours de 20 %	Excell.	0	
65 %	2 à 3	58 %	Echec	0	
19 %	1/2 à 1 1/2	Aux alentours de 30 %	Excell.	0	
1 % (24 h.)	1 à 2	Entre 10 et 25 %	Excell.	0	
1 % (48 h.)					
1 % (24 h.)	1 1/2	20 à 30 %	Excell.	0	Traitement efficace, contrôlé par résistance à l'héparine, arrêté prématurément faute de produit.
1 % (48 h.)					
21 %	3/4 à 1	10 à 25 %	Echec	0	Une phlébectomie fut faite après arrêt du traitement.
52 %	1 1/2 à 2	20 à 40 %	Médiocres	0	Traitement mixte, la résistance à l'héparine indique hypercoagulabilité malgré le traitement.
15 %	1	12 à 28 %		Hémorragie intest. modérée stoppée en 24 h.	Et cependant, résistance à l'héparine correcte.

TABLEAU II — Deuxième groupe

Ce deuxième groupe de 53 observations comp

A. — EMBOLIES ARTÉRIELLES (6).

NOM	DIAGNOSTIC	Dose initiale de Tromexane (en milligr.)	Délai d'actio sur le taux de prothromb
♀ Vig., 71 ans..	Thrombose artère axillaire et gangrène massive du bras.	600 chez une malade déjà traitée par l'héparine 900 (3 comprimés)	24 heures
♂ Sch..., 42 ans..	Embolie artérielle membre inférieur gauche.	900 (3 comprimés)	24 heures
♀ M..., 23 ans.	Embolie cérébrale chez une mitrale en A.C.	600	24 et 48 heures
♀ Bl., 43 ans	Hémiplégie chez une mitrale. Osler découvert par la suite.	puis 900 600 (2 comprimés)	48 heures
♀ B...	Embolie de bifurcation aortique, embolectomie.	900 (3 comprimés)	
♀ Br...	Embolie artère sous-clavière.	900 (3 comprimés)	

B. — EMBOLIES PULMONAIRES (24 observations)

♀ Bon..., 69 ans..	Embolie pulmonaire post-phlébittique chez une parkinsonnienne.	600	48 heures
♀ P..., 38 ans ...	Embolie pulmonaire chez une mitro-aortique.	900	24 heures
♀ Hen..., 44, ans..	Embolies pulmonaires à répétition post-phlébittiques.	900	24 heures
♂ Bas... ..	Embolie pulmonaire post-phlébittique.	1.200	24 et 48 heures
♂ Pon..., 45 ans..	Embolie pulmonaire post-phlébittique.	900	48 heures
♀ C..., 49 ans ...	Embolie pulmonaire post-phlébittique.	900	48 heures
♀ Kov..., 52 ans.	Embolie pulmonaire après hystérectomie.	1.200	24 heures
♂ Moal..., 28 ans.	Embolie pulmonaire après fracture ouverte de cuisse.	900	36 heures
+ Gil..., 37 ans	Embolie pulmonaire chez une mitrale.	1.200	24 heures
♂ Cor..., 49 ans..	Embolie pulmonaire après colectomie.	900	24 et 48 heures
♀ Val..., 28 ans..	Embolie pulmonaire chez une mitrale.	1.200	36 heures
♀ Zill..., 35 ans	Embolie pulmonaire post-phlébittique.	900	24 et 48 heures
♂ La... ..	Embolie pulmonaire post-phlébittique.	900	
♂ Mo..., 31 ans ..	Embolie pulmonaire chez un mitral.	900	48 heures
♀ M..., 28 ans. ..	Embolies pulmonaires au cours d'une septicémie post-abortion.	900	48 heures
♂ Bu... ..	Embolie pulmonaire post-phlébittique chez un asystolique.	900	48 heures
♀ R..., 48 ans ...	Embolie pulmonaire chez une mitrale.	900	72 heures (non vérifiée plus tôt)
♂ J..., 30 ans	Embolie pulmonaire post-traumatique (fract. du plateau tibial).	900	48 heures

EMBOLIES (53 observations)

cas d'« embolies » artérielles,
cas d'embolies pulmonaires,
cas maladies thrombosantes d'évolutions chroniques ou à poussées successives.

Taux de thrombinémie (Quick)	Dose d'entretien (en comprimés)	Taux moyen de prothrombinémie	RESULTATS	Incidents	REMARQUES
32 à 10 %	1 à 2		Echec	0	Mort par gangrène.
19 %	1 à 2		Grosse amélioration locale au début	0	Traitement irrégulier par manque de produit.
% (24 h.)	1 à 1 1/2	18 à 30 %	Excell.	0	
% (48 h.)	1/2 à 1 1/2	10 à 25 %	Excell.	0	Traitement interrompu lors du dg d'osler. Aucun incident.
15 %			Médiocres	0	Echec partiel du traitement post-embolectomie. Amputation M.I. droit.
			Echec		Traitement anticoag. mixte durant 24 h. Echec. Embolectomie puis traitement post-opératoire.
37 %	2 à 1 1/2	15 à 35 %	Bons	0	
31 %	1 à 2	25 %	Bons	0	Deux jours d'interruption de traitement faute de produit. Remontée à 100 %.
25 %	2 à 3	20 à 50 %	Bons	0	
et 10 %	2	20 à 25 %	Bons	0	Association Héparine + Tromexane.
15 %	1 à 1 1/2	20 à 25 %	Bons	0	
23 %			Bons	0	Cette malade a reçu 400 mgr. d'Héparine + 300 mgr. de Tromexane. Le taux de P. était de 85 % au départ.
37 %	1 1/2 à 2	Aux alentours de 20 %	Excell.	0	
27 %	1 à 2	Entre 25 et 35 %	Bons	0	
16 %	1/2 à 1 1/2	Aux alentours de 30 %	Excell.	0	
% (24 h.)	1 à 1 1/2	Entre 15 et 30 %	Excell.	0	Mort des suites du cancer du colon, sans hémorragie.
% (48 h.)					
38 %	1 1/2 à 2	Aux alentours de 20 %	Excell.	0	
% (24 h.)	1/2 à 2	Entre 25 et 30 %	Excell.	0	Quelques clochers inexplicables dans la courbe de prothrombinémie (48, 61, 50).
% (48 h.)					Les taux de prothrombinémie se sont avérés entachés d'erreurs de dosage.
10 %	3/4	10 à 25 %	Excell.	0	
10 %	1/2 à 1	10 à 25 %	Excell.	0	Traitement mixte au départ.
5 %	1 à 1 1/2	15 à 20 %	Excell.	0	
24 %	1 à 1 1/2	25 à 40 %	Excell.	0	
18 %	1 1/2	10 à 30 %	Excell.	0	Déplâtrage sous anticoagulant.

NOM	DIAGNOSTIC	Dose initiale de Tromexane (en milligr.)	Délai d'acti- sur le taux de prothrom-
♀ Fa..., 52 ans ..	Infarctus pulmonaire post-hystérectomie.	450	48 heures
♀ Go..., 33 ans ..	Infarctus pulmonaire post-phlébitique.		
♂ Ra...	Embolie pulmonaire phlébitique.	900	48 heures
♂ Vi..., 26 ans	Infarctus pulmonaire post-phlébitique.	600	48 heures
♂ Ri..., 27 ans ..	Embolie pulmonaire post-phlébitique.	900	24 à 48 heu
♂ L... ..	Infarctus pulmonaire chez l'asystolique.	900	48 heures

C. — MALADIE TROMBOSANTE A ÉVOLUTION CHRONIQUE

♀ Pis..., 22 ans ..	Embolie cérébrale. Embolies pulmonaires chez une malade atteinte de R.M.	900 (3 comprimés)	24 heures
♀ Lal... ..	Infarctus du myocarde répétés. Phlébites des 2 membres inférieurs. Phlébite du membre supérieur gauche. Infarctus pulmonaire à répétition.	900 (3 comprimés)	30 heures
♂ Vis... ..	Coronarite plus oblitération artérielle d'allure embolique.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ M... ..	Infarctus du myocarde plus phlébite plus Infarctus pulmonaire douteux.	900 (3 comprimés)	36 heures
♀ Sal..., 53 ans..	Maladie mitrale à accidents thrombosants multiples.	900 (3 comprimés)	
♀ Sod..., 45 ans..	Embolies cérébrales à répétitions.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ Mat..., 44 ans..	Infarctus pulmonaires à répétitions chez une mitrale avec A.C.	600 (2 comprimés)	24 et 48 heur
♂ Mu..., 63 ans ..	Embolie cérébrale. Infarctus pulmonaire chez une maladie mitrale en A.C.	900 (3 comprimés)	36 heures
♂ D..., 48 ans ...	Phlébites à répétition, embolies pulmo- naires.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heur
♀ Mo..., 45 ans ..	R.M. en A.C. embolies à répétition dont plusieurs cérébrales.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heur
♀ L... ..	Phlébites à répétition. Anémie par hernie diaphragmatique.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ V..., 45 ans .	R.M. en A.C.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heur
♀ B..., 43 ans ...	M. Mitrale embolies à répétition.	900 (3 comprimés)	
♀ D..., 49 ans ..	Embolies multiples chez une mitrale.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ G..., 58 ans ...	Embolies à répétition chez une mitrale.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heur
♀ La..., 63 ans ..	Phlébites et infarctus pulmonaires à répé- tition.	600 (2 comprimés)	48 heures
Durée du traitem			
♀ Mic..., 38 ans..	Embolies pulmonaires répétées chez une mitrale.	900 (3 comprimés)	5 mois
♀ Gav..., 39 ans..	R.M. avec embolies pulmonaires à répétitions.	900 (3 comprimés)	4 mois
♀ Dev..., 37 ans..	Embolies pulmonaires à répétitions au cours d'une septicémie veineuse sub-aiguë.	900 (3 comprimés)	3 mois 1/2
♂ Mal...	Id.	1.200 (4 comprimés)	2 mois 1/2
♀ Hes..., 32 ans ..	Embolies pulmonaires à répétitions chez une mitrale hémiplegique.	1.200 (4 comprimés)	6 mois
♀ Nel..., 38 ans ..	Id.	900 (3 comprimés)	2 mois 1/2
♀ Hau..., 21 ans..	Id.	900 (3 comprimés)	5 mois

Taux de thrombinémie (Quick)	Dose d'entretien (en comprimés)	Taux moyen de prothrombinémie	RESULTATS	Incidents	REMARQUES
24 %	1/2 à 3/4	10 à 25 %	Excell.	0	Traitement mixte au départ.
			Médiocres	0	Tromexano résistance secondaire.
4 %	1/2	10 %	Bons	0	Traitement mixte initial.
25 %	1 1/2	15 à 30 %	Excell.	0	Traitement mixte initial.
% (24 h.) % (48 h.)		15 à 35 %	Excell.	0	Clochers explicables par insuffisance de la dose d'entretien.
10 %	1 1/4	10 à 20 %	Excell.	0	

SSÉES SUCCESSIVES (23 observations).

34 %	1 1/2 450 mil.)	20 à 40 %	Bons	0	
26 %	1 1/2	20 à 30 %	Excell.	Mineurs	Epistaxis. Hémorragie conjonctivale cédant en 48 h. par l'arrêt du traitement.
37 %				Bons	Pas suivi par manque de produit.
17 %	1 2 à 1	10 à 15 % et au-dessus	Excell.	Mineurs	Légère épistaxis. Hématome discrète.
	1	15 à 18 %	Bons	0	
11 %	1 à 2	10 à 35 %	Bons	0	
% (24 h.) % (48 h.)	1 à 1 1/2	15 à 20 %	Bons	0	
28 %	3/4	8 à 20 %	Excell.	0	
% (24 h.) % (48 h.)	1 1/2	12 à 20 %	Excell.	0	Traitement mixte. Rechute 3 semaines après arrêt de thérapeutique. Guéri depuis le deuxième traitement.
% (24 h.) % (48 h.)	3/4 puis 1 1/2	10 à 20 %	Excell.	0	
25 %	1	10 à 30 %	Echec	0	Observation détaillée.
% (24 h.) % (48 h.)	1 1/2	15 à 30 %	Excell.	0	
	1 1/2	15 à 30 %	Excell. décédée arrêt	Hématame du psaos	Observation détaillée (accidents), pas de nouvelle embolie sous anticoagulant, aucun résultat sur séquelle d'hémiplégie.
12 %	1 1/2	15 à 30 %	Bons	0	
% (24 h.) % (48 h.)	1/2	10 à 25 %	Excell.	0	Amélioration des tr. cérébraux.
27 %	1 à 2	40 à 50 %	Echec	0	Le taux de prothrombine reste trop élevé et n'évite pas la survenue d'un infarctus du myocarde.
22 %	1 1/2	25 à 35 %	Excell.	0	
34 %	1 1/2 à 2	Aux alentours de 28 %	Excell.	Hématurie	
28 %	1/2 à 1	Entre 30 et 40 %	Excell.	0	Traitement interrompu faute de surveillance possible du taux de prothrombinémie.
35 %	1 à 2	Aux alentours de 25 %	Bons	0	
21 %	1/2 à 1 1/2	Entre 25 et 30 %	Excell.	0	
33 %	1 à 2	Aux alentours de 25 %	Bons	0	
41 %	1/2 à 1	Entre 15 et 25 %	Excell.	Quelques discrètes épistaxis sans autre hémorragie.	

TABLEAU III — Troisième grou

NOM	DIAGNOSTIC	Dose initiale de Tromexane (en milligr.)	Délai d'ac- sur le tar- de prothrom
♀ Tro..., 70 ans..	Infarctus du myocarde.	600 (2 comprimés)	24 heures
♀ Pes..., 58 ans..	Infarctus du myocarde récent. Diabète - obésité. Hépatite (Thymol 75; Cépha- line : +++).	600 (2 comprimés)	48 heures
♂ Lac..., 65 ans..	Infarctus du myocarde.	1.500 (5 comprimés)	24 heures
♀ Bar..., 69 ans..	Infarctus du myocarde.	600 (2 comprimés)	24 et 48 heu
♂ Dar..., 63 ans..	Infarctus du myocarde récidivant (pre- mière atteinte six mois auparavant).	1.200 (4 comprimés)	24 heures
♂ Lal... ..	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ Gal..., 58 ans ..	Infarctus du myocarde chez une diabé- tique.	900 (3 comprimés)	36 heures
♂ Sel..., 72 ans ..	Infarctus du myocarde et embolie pul- monaire.	1.500 (5 comprimés)	24 heures
♂ St..., 51 ans. ..	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ Han..., 68 ans .	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	24 et 36 heu
♀ Mar..., 55 ans..	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	24 heures
♀ B..., 66 ans ...	Infarctus du myocarde + Infarctus pul- monaire.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heu
♀ Me..., 66 ans ..	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heu
♂ M... ..	Infarctus du myocarde + artérite oblité- rante des M.I.	900 (3 comprimés)	48 heures
♂ La..., 41 ans ..	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ Pet..., 56 ans ..	Infarctus du myocarde.	600 (2 comprimés)	24 et 48 heu
♀ Ma..., 65 ans ..	Infarctus du myocarde.	600 (2 comprimés)	48 heures
♀ L..., 50 ans .	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heu
♂ Ro..., 52 ans ...	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	
♂ La... ..	Infarctus du myocarde.	600 (2 comprimés)	24 heures
♂ R..., 43 ans ...	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	24 heures
♂ B..., 63 ans ...	Infarctus du myocarde + infarctus pul- monaire + diabète.	900 (3 comprimés)	36 heures
♂ Ar... ..	Infarctus du myocarde.	600 (2 comprimés)	48 heures
♀ Bo..., 54 ans ..	Infarctus du myocarde. Insuffisance car- diaque.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ G..., 65 ans ...	Infarctus du myocarde + myxœdème.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heu
♀ La..., 74 ans ..	Infarctus du myocarde.	600 (2 comprimés)	48 heures
♂ Per... ..	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ Le..., 77 ans	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	36 heures
♂ Ma..., 67 ans ..	Infarctus du myocarde Aphasie.	900	

FARCTUS DU MYOCARDE (43 observations)

Taux de thrombinémie (Quick)	Dose d'entretien (en comprimés)	Taux moyen de prothrombinémie	RESULTATS	Incidents	REMARQUES
33 %	1 à 2	3 à 20 %	Mort par collapsus	0	Cure très irrégulière par défaut de tromexane.
37 %	3-4-5-6	45 à 65 %	Mort		Tromexane - résistance d'origine hépatique?
15 %	2	0 à 30 %	Excell.	0	
1 % (24 h.) 1 % (48 h.)	1 à 2	0 à 30 %	Mort par collapsus au 10 ^e jour		
19 %	2	Entre 10 et 20 %	Excell.	0	
24 %	1 1/2	Aux alentours de 25 %	Excell.	Infarctus pulmonaire	Un infarctus pulmonaire lors d'une réascension de la P. par posologie insuffisante.
41 %	1/2 à 1 1/2	Entre 25 et 35 %	Bons	0	
11 %	1 à 2	Aux alentours de 15 %	Excell.	0	
36 %	1/2 à 1 1/2	Entre 15 et 35 %	Bons	Epistaxis discrètes	Traitement prolongé pendant 4 mois.
7 % (24 h.) 3 % (48 h.) 25 %	1 1/2 à 1	Aux alentours de 20 % Aux alentours de 25 %	Excell. Excell.	0 0	Traitement mixte Héparine-Tromexane.
5 % (24 h.) 3 % (48 h.) 3 % (24 h.) 3 % (48 h.) 36 %	1 1/2 2 2 2	15 à 35 % 16 à 30 % 16 à 36 % 25 %	Excell. Bons Excell. Excell.	0 0 0 0	
16 %	1 1/2	25 %	Excell.	0	Traitement mixte initial.
5 % (24 h.) 3 % (48 h.) 26 %	2 à 3 1/2	30 à 40 % 20 %	Bons Excell.	Sang dans les selles 0	Résistance au Tromexane.
5 % (24 h.) 4 % (48 h.)	1/2 à 2 1/2 à 1	15 à 35 % 20 à 30 %	Excell. Excell.	0 0	Traitement mixte Héparine-Tromexane.
23 %	1 1/2	10 à 50 %	Excell.	0	Traitement mixte initial.
50 %	2	20 à 30 %	Médiocres	0	Clochers.
14 %	1 1/2 à 2	20 à 40 %	Bons	0	Mauvaise courbe. La prothrombine reste élevée malgré de fortes doses après un arrêt du traitement.
25 %	1 1/2	20 à 30 %	Excell.	0	
24 %	1 1/2	20 à 40 %	Bons immédiats	0	Décédée trois mois après l'infarctus d'insuffisance cardiaque.
3 % (24 h.) 5 % (48 h.)	1 1/2	26 à 30 % puis 25 à 50 %	Bons	Hémorragie hémorridaïque 0	Résistance à la thérapeutique après arrêt du traitement.
41 %	1 à 1 1/2	15 à 30 %	Excell.	0	
46 %	1 1/2 à 2	20 à 60 %	Bons	0	Clochers.
41 %	1 1/2	10 à 25 %	Mauvais		Infarctus pulmonaire sous traitement puis insuffisance cardiaque venant dominer le tableau. Arrêt du traitement anticoagulant. Décès un mois plus tard.
		20 à 35 %	Bons	Epistaxis discrète	

NOM	DIAGNOSTIC	Dose initiale de Tromexane (en milligr.)	Délai d'acti sur le tau de prothromb
♂ Ro..., 63 ans	Infarctus du myocarde hémiparesie gau- che.	900 (3 comprimés)	24 heures
♂ T..., 63 ans ...	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ Tl..., 69 ans	Infarctus du myocarde.	600 (2 comprimés)	24 heures
♂ V..., 50 ans ...	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	
♂ G..., 50 ans	Infarctus du myocarde antérieur très étendu.	900 (3 comprimés)	24 heures
♀ Do..., 62 ans ..	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	
♂ Fb..., 58 ans ..	Infarctus du myocarde. Troubles du rythme.	900 (3 comprimés)	48 heures
♂ Der..., 40 ans..	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ D..., 67 ans ..	Infarctus du myocarde + embolie pul- monaire.	900 (3 comprimés)	
♂ Fa..., 66 ans ..	Infarctus chez un hypertendu en A.C.	900 (3 comprimés)	24 heures
♀ Du..., 78 ans ..	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♂ F...	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♂ Kr...	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♀ Ch..., 59 ans ..	Infarctus du myocarde.	900 (3 comprimés)	48 heures

DIVER

♂ V..., 27 ans	Chirurgie vasculaire. Anévrisme artério- veineux.	900 (3 comprimés)	48 heures
♀ S..., 47 ans ..	Ligature de V.C.I. pour insuffisance car- diaque.	900 (3 comprimés)	
♂ L...	Ligature de V.C.I. pour insuffisance car- diaque.	900 (3 comprimés)	24 et 48 heures
♀ Fe..., 24 ans ..	Sclérose en plaques.	900 (3 comprimés)	48 heures

Taux de thrombinémie (Quick)	Dose d'entretien (en comprimés)	Taux moyen de prothrombinémie	RESULTATS	Incidents	REMARQUES
46 %	2	20 à 40 %	Bons	0	
27 %	1 à 1 1/2	10 à 30 %	Excell.	0	
41 %	1 1/2	25 %	Echec		Mort subite.
	1 3/4 à 2	25 %	Excell.	0	
13 %	1 1/2 à 2	16 à 30 %	Excell.	0	Traitement mixte 36 heures, plusieurs clochers.
		20 à 40 %	Echec		A présenté une crise d'angor d'un heure sous anticoagulants.
12 %	1	10 à 30 %	Excell.	0	Clochers inexplicables. Les troubles du rythme ont disparu en cours de traitement.
20 %	1 1/2	30 à 40 %	Bons	0	Reprise des crises d'angor après l'arrêt du traitement.
		10 à 30 %	Echec	Echymose	Décédé subitement. Pas d'hémorragies à l'autopsie.
18 %	1 à 1 1/2	18 à 42 %	Excell.	0	Traitement mixte.
% (24 h.)	1 à 2	20 à 40 %	Bons	0	
% (48 h.)					
% (24 h.)	1 1/2 à 2	30 %	Bons	0	
% (48 h.)					
% (24 h.)			Traitement insuffisant	Hématurie (poly-pyurie vésicale)	Décédé deux mois plus tard.
% (48 h.)				Hématurie sans gravité	
14 %	1	10 à 23 %	Bons		

Observations)

52 %	1 à 2	30 %	Bons	0	
% (24 h.)	1 1/2 à 2	15 à 30 %	Bons	0	Clochers.
% (48 h.)	1 1/2 à 2	10 %	Médiocres	0	Expectoration sanguinolente minime sous anticoagulants.
25 %	1 à 1 1/2	16 à 30 %	Nul	0	

CONCLUSIONS

La thérapeutique anticoagulante jouit actuellement d'une vogue justifiée par les résultats obtenus dans la thérapeutique et la prévention de la maladie thrombo-embolisante. Les anticoagulants jusqu'ici utilisés présentent cependant des inconvénients :

— l'héparine, de prix de revient élevé, doit être administrée par voie veineuse, et son action ne dure que quelques heures;

— le dicoumarol, peu onéreux, se résorbe trop lentement et laisse planer le risque d'hémorragie secondaire, survenant parfois plusieurs jours après l'arrêt de la thérapeutique.

Le dicoumarol acétate d'éthyle, ou tromexane, selon nous, constitue un réel progrès, car, à efficacité au moins égale à celle du dicoumarol, il est beaucoup plus maniable que les produits jusqu'ici mis à notre disposition.

Les dosages chimiques effectués sur le plasma, après absorption orale du produit, montrent que le tromexane se résorbe et s'élimine plus rapidement que le dicoumarol. Il s'agit d'ailleurs bien d'une élimination, et non d'une accumulation dans les organes, car on retrouve le tromexane dans les urines sous forme de produits inactifs.

Si l'on étudie le taux de prothrombine par la méthode de QUICK, on constate qu'une dose unique de tromexane amène une chute, puis une remontée rapides du taux de prothrombine, la courbe dessinant dans l'ensemble un V; pour le dicoumarol, au contraire, la descente est lente et il s'établit un plateau avant la remontée progressive du taux de prothrombine. Des doses répétées de tromexane, surtout si l'on a soin de répartir en trois ou quatre prises les doses quotidiennes, entraînent une courbe du taux de prothrombine plus régulière que celle fournie par le dicoumarol; fait important, l'arrêt du tromexane amène une prothrombinémie normale en 48 heures environ; pour le dicoumarol, cette normalisation ne se fait que beaucoup plus tard. On peut donc en déduire l'absence d'accumulation du produit.

Si l'on utilise la méthode en deux temps de STERNBERGER (ayant l'avantage de ne doser que la prothrombine), l'hypo-prothrombinémie apparaît moins précocement qu'avec le temps de QUICK; il semble donc que le tromexane agisse, dans les premiers jours tout au moins, sur d'autres facteurs de la coagulation, en particulier les accélérateurs de la trombino-formation.

Nous avons tenté, dans ces conditions, de mettre en évidence une action possible du tromexane sur la globuline accélératrice de SEEGER, sans d'ailleurs obtenir des résultats constants. La méthode de STERNBERGER pratiquée au cours des traitements mixtes héparine-tromexane présente en outre l'avantage de ne pas tenir compte de l'action de l'héparine.

Le traitement peut être conduit de deux façons : ou l'on administre uniquement le tromexane si l'on ne tient pas à obtenir un effet immédiat; ou l'on associe héparine et tromexane pendant 24 heures, lorsque l'état du malade nécessite un traitement rapidement efficace. Le tromexane sera donné dans les deux cas à la dose de 900 mg par jour durant 48 heures, en fractionnant la dose quotidienne en 3 ou 4 prises. Dès le deuxième jour, on se basera sur le temps de QUICK et sur l'épreuve de tolérance à l'héparine *in vitro* pour déterminer la dose qu'il convient d'administrer quotidiennement. Cette surveillance s'impose si l'on veut arriver à un traitement efficace et avoir le moins d'accidents possibles. Il ne peut être question, dans ces conditions, de schéma posologique strict.

Les accidents que nous avons observés furent tous bénins, se résumant à des hémorragies de moyenne ou de faible abondance, rapidement jugulées par l'arrêt simple de la thérapeutique, sans qu'il ait été fait appel aux transfusions de sang frais et aux injections intraveineuses de vitamine K. Un seul accident mortel fut observé : à la suite d'infiltrations lombaires pratiquées sous traitement anticoagulant, un hématome volumineux du psoas nous obligea à interrompre la thérapeutique par le tromexane, ce qui déclencha bientôt des embolies à répétition rapidement mortelles. Ceci nous incite à proscrire, dans la mesure du possible, les injections profondes lors des traitements anticoagulants.

L'ensemble de nos résultats cliniques portant sur 150 observations nous permet d'affirmer une efficacité du tromexane égale à celle du dicoumarol, pour une maniabilité de beaucoup supérieure.

Vu :

Le Doyen,
L. BINET.

Vu :

Le Président,
C. LIAN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Le vice-Président du Conseil de l'Université de Paris,

L. BINET.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ADAMSON (D. L.), WEAVER (R. T.) et JAIMET (C. H.). — *New view on use of dicumarol in pregnant patient*. Am. J. Obst. & Gynec., 59, 498 (1950).
- (2) BARKER (N. W.), ESTES (J. E.) et MANN (Jr. and F. D.). — *Clinical experiences with the anticoagulant ethylbiscoumate*. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 26, 162-167 (1951).
- (3) BERTRAND (Ivan) et QUIVY (D.). — *Application de la formule de Fischer à l'étude comparée des substances tromboplastiques*. Comptes rendus Soc. de Biol., 138, 212-214 (1944).
- (4) BICKEL (G.) et DELLA SANTA. — *Un nouvel anticoagulant de synthèse : l'ester éthylique de l'acide dioxycoumarinyl acétique ou tromexan*. Rev. Méd. de la Suisse Rom., 69, 546 (1949).
- (5) BRANDES (J.), CLOETENS (W.), HABAY (G.) et MASCART (Ph.). — *Utilisation clinique d'un nouvel anticoagulant et le contrôle de laboratoire au cours de son administration*. Acta Clin. Belg., p. 356-370 (1950).
- (6) BREYNAERT (R.). — *Un nouveau traitement anticoagulant*. Equipe Méd., 5, n° 51, p. 8-9 (1950).
- (7) BURKE (G. E.) et WRIGHT (I. S.). — *Effets cliniques du tromexane*. Bull. New-York Ac. Med., 26, 264 (1950).
- (8) BURKE (G. E.) et WRIGHT (I. S.). — *Tromexan -3-3'-Carboxymethylene-bis(4-hydroxycoumarin)ethyl ester. Experimental and clinical properties*. Circulation, 3, 165 (1951).
- (9) BURSTEIN (M.). — *La coagulation du sang*. Monogr., Masson, Paris (1949).
- (10) BURT (C. C.), WRIGHT (H. P.) et KUBIK (M.). — *Clinical tests of a new coumarin substance. A report to the medical research council*. Brit. Med. J., p. 1250-1254 (1949).
- (11) CASTEX (M. R.), PAVLOVSKY (A.), CASTELLANOS (H.) et DE MITTELMANN (D. G.). — *Estudio sperimentale con el ester etilico del acido 3-3'(4oxicoumarinil)acetico como anticoagulante*. Prensa med. Argent, 37, 1695-1701 (1950).
- (12) DEJARDIN (L.) et MASCART (P.). — *Etude des tests de résistance à l'héparine chez les opérés*. J. Intern. Chirurgie, 10, 384-398 (1950).
- (13) DELLA SANTA (R.). — *Un nouvel anticoagulant de synthèse : le tromexan* (G. 11705). Schweiz. Med. Wchnschr., 79, 195 (1949).
- (14) DELLA SANTA (R.) et VON KAULLA (K. N.). — *L'hypoprotrombinémie provoquée chez les hépatiques*. Helv. Med. Acta, 16, 251-257 (1949).
- (15) DEUTSCH (E.). — *Expérience du tromexane : un nouvel anticoagulant de la lignée du dicoumarol*. Schweiz. Med. Wchnchr., 79, 1.010 (1949).

- (16) ENRIA (G.) et FERRERO (E.). — *Ricerche sperimentale sul trattamento delle flebotrombosi*. Arch. Sc. Med., 91, 1 (1951).
- (17) FAHEY (J. L.), OIWIN (J. H.) et WARE (A. G.). — *Effect of dicumarol on Ac-globulin and prothrombin activity*. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 69, 491-494 (1948).
- (18) FAVRE-GILLY (J.), BOREL-MILHET (M. F.), BRUEL (M.) et GARNIER (M.). — *Le traitement des thrombophlébites et des embolies pulmonaires depuis l'avènement des anticoagulants du type de l'héparine et de la dicoumarine*. J. de Méd. de Lyon, 32, 205-219, 277-290, 363-373 (1951).
- (19) FOLEY (W. T.) et WRIGHT (I. S.). — *Long term anticoagulant therapy for cardiovascular diseases*. Am. J. M. Sc., 217, 136 (1949).
- (20) GIANELLA (C. V.) et VON KAULLA (K. N.). — *De la possibilité de prouver la présence dans le sang humain de l'ester éthylique de l'acide di 3-3' oxycoumarinyl acétique et du dicoumarol*. Experientia, 5, 125 (1949).
- (21) GIANNICO (O.). — *Gli anticoagulanti nella terapia e nella profilassi delli thrombosi*. Rec. Progr. Med., 9, 446 (1949).
- (22) GLEY (P.) et DELOR (H.). — *Action antivitaminique P de la phényl-indane-dione*. Bull. Soc. Chim., Biol., 20, 891-895 (1948).
- (23) GLOOR (F. Von) et SIG (B.). — *Prophylaxie des thromboses par le tromexane dans les fractures fermées de la partie inférieure de la cuisse*. Praxis, 39, 839-840 (1950).
- (24) GUEGUEN (J.). — *Contribution à l'étude expérimentale et clinique de l'action hypoprothrombinisante de la phényl-indiane-dione*. Thèse Paris, 1948.
- (25) HAGEDORN (A. B.) et BARKER (N. W.). — *Response of persons with and without intravascular thrombosis to a heparin tolerance test*. Am. Heart J., 35, 603-610 (1948).
- (26) HERZ (N.), DE VRIES (A.) et HEIMAN-HOLLANDER (E.). — *Determination of serum prothrombin with a two-stage method, using alcohol to block antithrombin activity*. Acta Med. Scandinav., 138, 211-217 (1950).
- (27) HUECK. — *Histologische Untersuchungen an Versuchstieren über die wirnung*. Arch. f. exper. Jath. u. Pharmakol., 212, 302 (1951).
- (28) JACOX (R. F.) et BAYS (R. F.). — *The relationship of plasma prothrombin concentration and the degradation rate of serum prothrombin converting factor during dicumarol therapy*. Blood, 5, 313-319 (1950).
- (29) JORPES (J. E.). — *On the dosage of the anticoagulants, héparin and dicumarol in the treatment of thrombosis*. Acta chir. Scandinav., suppl. 149 (1950).
- (30) JOSSERAND (A.) et BLANC (R.). — *Accidents gravido-cardiaques très graves au quatrième mois, au cours d'une maladie mitrale. Disparition immédiate et durable de ces accidents par la médication anticoagulante*. Lyon Méd., p. 361-362 (1949).
- (31) KOLLER (F.) et PEDRAZZANI (A.). — *Ueber die Gefahr unkontrollierter Dicumaroltherapie*. Schweiz. med. Wehnschr., 77, 911-913 (1947).
- (32) LEHMANN. — *Hypoprothrombinemia produced by methylene bis (hydroxycoumarin) its use in thrombosis*. Lancet, 1, 319 (1942).
- (33) LERICHE (R.). — *Pathogénie et traitement des thromboses veineuses post-opératoires du membre inférieur*. Progrès Méd., 78, 539-551 (1950).

- (34) LEVY-SOLAL (E.), BADIN (J.) et CHOUKROUN. — *Le traitement de la maladie thromboembolique par l'association phényl-indane-dione et esculoside*. Gynéc. et Obst., 50, 1-10 (1951).
- (35) LIAN (C.), SIGUIER (F.), WELTI (J. J.), PIETTE (M.), COBLENTZ (B.) et TRELAT (J.). — *Réflexions sur un nouvel anticoagulant: l'ester éthylique de l'acide di 3-3' (4 oxycoumarine) acétique*. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 66, 110-121 (1950).
- (36) LIAN (C.), SIGUIER (F.), WELTI (J. J.), COBLENTZ (B.), TRELAT et NEDEY. — *Indications codifiées et perspectives d'avenir du traitement anticoagulant*. Sem. des Hôp., 27, 1.501 (1951).
- (37) LIAN (C.), SIGUIER (F.), WELTI (J. J.), PIETTE (M.), POULAIN (P.) et PHILIPPON (J.). — *Propriétés pharmacologiques et effets physiologiques d'un nouvel anticoagulant: l'ester éthylique de l'acide di 3-3' (4 oxycoumarinyl) acétique*. Sem. des Hôp., 27, 1.505 (1951).
- (38) LIAN (C.), SIGUIER (F.), WELTI (J. J.), COBLENTZ (B.), NEDEY et BREYNAERT. — *Valeur thérapeutique d'un nouvel anticoagulant: l'ester éthylique de l'acide di 3-3' (4 oxycoumarinyl) acétique*. Sem. des Hôp., 27, 1.511 (1951).
- (39) MERZ (W. R.). — *Die Behandlung der Thrombose und Lungenembolie mit Antikoagulation*. (Basel S., Karger, édit.)
- (40) MULLER (U. G.). — *Sur Ueberwachung hed Antikoagulantien-therapie*. Praxis, 40, 279 (1951).
- (41) O'CONNOR (W. R.), PRESTON (F. W.) et THEIS (F. V.). — *Hémorragie rétro-péritonéale consécutive à une infiltration du sympathique lombaire au cours du traitement par le dicoumarol; un cas mortel*. Ann. Surg., 131, 575 (1951).
- (42) OLIVIER (Cl.). — *Avantages d'un nouveau dérivé de la coumarine pour le traitement des phlébites récentes des veines profondes*. Presse Méd., 59, 82-83 (1951).
- (43) OLIVIER (Cl.). — *Traitement des phlébites récentes des membres inférieurs*. Sem. des Hôp., 27, 892-896 (1951).
- (44) OLWIN (J. H.). — *The one stage and two stage prothrombin methods in the control of dicumarol therapy with remarks on Ac-globulin*. J. Laboratory & Clin. med., 34, 806-813 (1949).
- (45) OLWIN (J. H.). — *The significance of different methods for prothrombin estimation and their relative values*. Surg. Gynec. & Obst., 90, 423-429 (1950).
- (46) OWEN (C. A.) et BOLLMANN (J. L.). — *Prothrombin conversion factor of dicumarol plasma*. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 67, 231-234 (1948).
- (47) PARAF (J.), LEWI (S.) et ROBINEAUX (R.). — *Accidents hémorragiques après traitement par le dicoumarol*. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 64, 444-448 (1948).
- (48) PASTEUR-VALLERY-RADOT, MILLIEZ (P.) et RATHERY (M.). — *Du danger de certaines spécialités à base d'hydroxycoumarine employées actuellement dans la thérapeutique courante*. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 63, 405-406 (1947).
- (49) PETRACEK (E.). — *Experimentalle Erforschung der Cumarinderivate. Experimentall klinischer teil*. Casop. lek. cesk., 20, 683 (1949).
- (50) POLLET (L.), GAULTIER (M.) et MALVEZIN. — *Intoxication par la dicoumarine*. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 64, 976-978 (1948).

- (51) PULVER (R.) et VON KAULLA (K. N.). — *De la résorption et de l'inactivation biologique du nouvel antithrombique : tromexan*. Schweiz. Med. Wchnschr., 78, 956 (1948).
- (52) QUIVY (D.) et BERTRAND (I.). — *Procédé graphique permettant l'évaluation d'un excès d'héparine « in vitro »*. Bull. Soc. Chim. Biol., 27, 534-540 (1945).
- (53) QUIVY (D.). — *Évaluation de l'héparine « in vitro » ; l'héparinémie au cours de certaines agressions*. Thèse Sciences, Paris. (Jouve, 1945.)
- (54) QUIVY (D.) et BERTRAND (I.). — *Examen comparé de quelques anticoagulants*. Communication présentée à la 16^e session de l'Association des Physiologistes de Langue Française (Lauzanne, avril 1948). J. de Physiologie, 40, 283 A-287 A (1948).
- (55) QUIVY (D.) et BREYNAERT (R.). — *Application de la méthode de Sternberger à l'étude de la coagulation plasmatique chez l'homme*. Rev. d'Hématologie, 1952, t. 7 (sous presse).
- (56) QUICK et STEFANINI. — *Effet du dicoumarol sur la concentration en facteur labile*. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 72, 232-234 (1949).
- (57) REINIS (Z.) et KUBIK (M.). — *Essais cliniques d'un nouveau dérivé de la série de la coumarine*. Schweiz. Med. Wchnschr., 78, 785-790 (1948).
- (58) REINIS (Z.). — *Traitement des thromboses artérielles par un nouvel anticoagulant du groupe coumarine*. Presse Méd., 58, 475 (1950).
- (59) ROSICKY (J.). — Casop. lek. cesk., 83, 120 (1944).
- (60) SACHS (J. J.) et LABATE (J. S.). — *Dicoumarol in treatment of antenatal thromboembolic diseases. Report of cases with hemorrhagic manifestations in fetus*. Am. J. Obst. and Gynec., 57, 965 (1949).
- (61) SCHMID (J.) et STOCKINGER (L.). — *Zellwachstum und Dikumarine*. Wien. Z. inn Med., 32, 67 (1951).
- (62) SIGUIER (F.), CHOUBRAC et CROSNIER (J.). — *A propos des accidents hémorragiques dus à l'utilisation mal surveillée de certains dérivés de la dicoumarine*. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 64, 1.086 (1948).
- (63) SIMON (J. J.). — *Contribution à l'étude du traitement de la maladie thromboembolique par le phényl-indane-dione*. Thèse, Paris, 1950.
- (64) SOLOMON (C.), Mac NEILE (H. P.) et LANGE (R.). — *Experience with the new anticoagulant B.O.E.A.* The J. of Labor. and. clin. Med., 36, 19-22 (1950).
- (65) SOULIER (J. P.) et GUEGUEN (J.). — *Action hypoprothrombinémiant (anti K.) de la phényl-indane-dione étudiée expérimentalement chez le lapin. Son application chez l'homme*. Comptes rendus Soc. de Biol., 141, 1.007-1.011 (1947).
- (66) SOULIER (J. P.) et GUEGUEN (J.). — *Action de la phényl-indane-dione sur le taux de prothrombine*. Rev. d'Hématologie, 3, 180 (1948).
- (67) SOULIER (J. P.) et BAY (P.). — *Étude détaillée de deux cas d'intoxication par la dicoumarine. Physiologie des accidents. Efficacité de la vitamine K à hautes doses*. Sem. des Hôp. de Paris, 24, 1.114-1.148 (1948).
- (68) SOULIER (J. P.) et LE BOLLOCH (A. G.). — *Le test de tolérance à l'héparine « in vitro »*. Rev. d'Hématologie, 5, 148-179 (1950).

- (69) SOULIER (J. P.) et LE BOLLOCH (A. G.). — *Le test de tolérance à l'héparine « in vitro » dans le contrôle du traitement par la dicoumarine*. Presse Méd., 58, 1.031-1.033 (1950).
- (70) SOULIER (J. P.). — *Le test de tolérance à l'héparine « in vitro » dans les syndromes hémorragiques et les thromboses*. Sem. des Hôp. de Paris, 26, 3.702 (1950).
- (71) SOULIER (J. P.). — *Modifications apportées à la technique du test de tolérance à l'héparine « in vitro »*. Sem. des Hôp. de Paris, 27, 775 (1951).
- (72) STERNBERGER (L. A.). — *The stabilisation of thrombin in plasma; development of a simple two-stage method for the determination of prothrombin*. Brit. J. Exper. Path., 28, 168-178 (1943).
- (73) STERNBERGER (L. A.). — *Dicumarol therapy controlled by the stabilized thrombin method*. Blood, 4, 1.131-1.141 (1949).
- (74) TAKATS (Geza de) et GILBERT (N. C.). — *The response to heparin: a test of the clotting mechanism*. J.A.M.A., 121, 1.246 (1943).
- (74) TAKATS (Geza de). — *Anticoagulant therapy in surgery*. J.A.M.A., 142, 527-534 (1950).
- (76) VON HUEBER (E. F.). — *The treatment of coronary thrombosis and fresh myocardial infarction with a new anticoagulant tromexan*. Cardiologia, 17, 3/4 (1950).
- (77) VON KAULLA (K. N.) et PULVER (R.). — *Essais sur l'animal d'un nouvel antithrombique: le tromexan*. Schweiz. Med. Wchnschr., 78, 785-790 (1948).
- (78) WARE (A. G.) et SEEGER (W. H.). — *Plasma accelerator globulin: partial purification, quantitative determination and properties*. J. Biol. Chem., 172, 699-705 (1948).
- (79) WARE (A. G.) et SEEGER (W. H.). — *Two stage procedure for the quantitative determination of prothrombin concentration*. Am. J. Clin. Path., 19, 471-482 (1949).
- (80) WARNER (E. D.), BRINKHOUS (K. M.) et SMITH (H. P.). — *A quantitative study of blood clotting: prothrombin fluctuations under experimental conditions*. Am. J. Physiol., 114, 667-675 (1936).
- (81) WAUGH (T. R.) et RUDDICK (D. W.). — *A test for increased coagulability of the blood*. Canad. M.A.J., 50, 547-549 (1944).
- (82) WAUGH (T. R.) et RUDDICK (D. W.). — *Studies on increased coagulability of the blood*. Canad. M.A.J., 51, 11-17 (1944).
- (83) WEISS (A. G.) et HOLLENDER (L.). — *Accident mortel provoqué par de faibles doses de dicoumarol*. Presse Méd., 59, 584 (1951).
- (84) WELTI (J. J.) et BREYNAERT (R.). — *Danger des piqûres profondes au cours des traitements anticoagulants*. Presse Méd., 59, 518-519 (1951).
- (85) WRIGHT (I. S.) et FOLEY (W. T.). — *Use of anticoagulant in the treatment of heart disease*. Am. J. of. Med., 3, 718-719 (1947).
- (86) WRIGHT (I. S.), MARPLE (C. D.) et BECK (D. F.). — *Report of the committee for the evaluation of anticoagulants in the treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction*. Am. Heart J., 36, 801-815 (1948).
- (87) WRIGHT (I. S.). — *The use of the anticoagulants in the treatment of diseases of the heart and the blood vessels*. Ann. Int. Med., 30, 80 (1949).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p. 11
HISTORIQUE	p. 13
NOS TECHNIQUES	p. 15
1) Mesure du temps de Quick.....	p. 15
2) Test de tolérance à l'héparine.....	p. 15
3) Technique Bertrand-Quivy	p. 16
4) Technique Sternberger	p. 17
5) Techniques comportant l'emploi d'Ac-globuline	p. 19

PREMIÈRE PARTIE

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DU TROMEXANE

Constitution chimique	p. 21
Propriétés physiques	p. 22
Dosage chimique	p. 22
Métabolisme	p. 24
Toxicité	p. 25
Mise en évidence de l'effet anticoagulant du tromexane :	
— par la mesure du taux de prothrombine :	
chez l'animal	p. 26
chez l'homme	p. 28
— par la méthode Bertrand-Quivy	p. 32
— par la méthode Sternberger	p. 33
Les traitements mixtes héparine-tromexane.....	p. 35
Action du tromexane sur l'Ac-globuline.....	p. 37

DEUXIÈME PARTIE

RÉSULTATS CLINIQUES DE L'EMPLOI DU TROMEXANE

I. — <i>Conduite du traitement</i>	p. 41
Posologie	p. 41
Mode d'administration	p. 43
Surveillance du traitement	p. 44

II. — <i>Les courbes d'hypoprothrombinémie</i>	p. 44
<i>Courbe normale</i>	p. 44
<i>Courbes anormales</i>	u. 45
III. — <i>Intérêt de l'épreuve de tolérance à l'héparine</i>	p. 48
IV. — <i>Conduite pratique du traitement</i>	p. 50
V. — <i>Effets biologiques du tromexane</i>	p. 51
A) <i>L'hémostase</i>	p. 51
B) <i>Vitesse de sédimentation</i>	p. 52
C) <i>Formule sanguine</i>	p. 52
D) <i>Epreuves hépatiques</i>	p. 52
E) <i>Fonctions rénales</i>	p. 53
VI. — <i>Tolérance - Incidents - Accidents</i>	p. 53
VII. — <i>Contre-indications</i>	p. 59
VIII. — <i>Indications et résultats thérapeutiques</i>	p. 60
1) <i>Les phlébites</i>	p. 60
2) <i>Les embolies</i>	p. 64
3) <i>Les infarctus du myocarde</i>	p. 65
4) <i>Autres indications</i>	p. 66
CONCLUSIONS	p. 83
BIBLIOGRAPHIE	p. 87

